

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Ana Paula Gonçalves do Nascimento

Staphylococcus aureus: Infecções hospitalares e sua resistência a antibióticos

Rio de Janeiro

2022

Ana Paula Gonçalves do Nascimento

Staphylococcus aureus: Infecções hospitalares e sua resistência a antibióticos

Monografia apresentado à Escola Politécnica de Saúde
Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz
(EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para
aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia.

Orientador(a): Joseli Maria da Rocha Nogueira
Coorientador: Lillian Oliveira Pereira da Silva

Rio de Janeiro

2022

Ana Paula Gonçalves do Nascimento

Staphylococcus aureus: Infecções hospitalares e sua resistência a antibióticos

Projeto de Monografia apresentado como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia.

Aprovado em __/__/__.

BANCA EXAMINADORA

[Joseli Maria da Rocha Nogueira]
ENSP/FIOCRUZ

[Líllian Oliveira Pereira da Silva]
ENSP/FIOCRUZ

[Tainah Silva Galdino de Paula]
EPSJV/FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2022

Dedico esse trabalho a minha família, meus mentores espirituais e aos meus fiéis amigos...

AGRADECIMENTOS

Queria agradecer as minhas orientadoras, Joseli e Lillian. Obrigada por todo suporte e paciência que tiveram comigo nesse período. Agradeço em especial as professoras Fernanda Bottino e Tainah Galdino por aceitarem o convite de banca e me guiarem no que posso melhorar.

Queria agradecer também a EPSJV-Fiocruz e todos os professores por esses quatro anos de aprendizado e por todo suporte. Tainah, Flavia, Flávio, Daniel, Pedroza e Jhonatan, muito obrigada pela coordenação e pelo cuidado que tiveram nesses anos com a turma de Biotecnologia.

Agradeço aos meus familiares e amigos, em especial minha mãe, Adriana; minha irmã, Ana Alice; meus amigos: Bianca, Emilly, Millena, Ianquel, Thais, Marina e Vitória. O apoio de vocês foi essencial para que eu não desistisse, amo vocês.

Ao grupo do Laboratório de Citogenética, obrigada por toda compreensão e ensinamento que vocês compartilharam comigo nesse período de estágio.

E por fim, queria agradecer a mim mesma por não ter desistido e ter chegado até aqui.

*“Os benefícios da ciência não são para os cientistas, e sim para a humanidade.”
(Louis Pasteur)*

RESUMO

Staphylococcus aureus é uma bactéria comumente encontrada na microbiota humana que, em alguns casos, pode gerar infecções leves, graves e até mesmo o óbito. Apresenta cepas resistentes aos antibióticos usados no seu tratamento e tem um grande poder de adaptação, sendo a espécie mais virulenta de seu gênero. O maior número de casos de infecção por essa bactéria ocorre nos hospitais, já que é um ambiente propício para sua proliferação e seleção de cepas resistentes. A cada dia, os casos de infecção por *S. aureus* vem aumentando tanto no Brasil quanto no mundo. Seu tratamento acaba demandando três vezes mais o valor de um paciente sem infecção, já que sua resistência e estrutura acabam comprometendo diversas funções do corpo humano. Esta monografia teve como objetivo pesquisar e reunir informações sobre essa bactéria, ressaltar a importância dos métodos de prevenção e diagnóstico correto apontando também para a atual carência de novos tratamentos.

Palavras-chave: Infecções hospitalares; Resistência a antimicrobianos; *Staphylococcus aureus*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - <i>Staphylococcus aureus</i> na visão microscópica;	1618
Figura 2 - Cultura de <i>S. aureus</i> em meio ágar-sangue;	19
Figura 3 - Surgimento de alguns antibióticos e cepas resistentes do <i>S. aureus</i> nos séculos XX e XXI;	26

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Componentes da superfície celular de <i>S. aureus</i> ;	18
Quadro 2 – Enzimas e Toxinas produzidas por <i>S. aureus</i> ;	19

LISTA DE ABREVIATURAS

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

ORSA – *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina

VRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina

GRSA – *Staphylococcus aureus* resistente aos glicopeptídeos

EPIs – Equipamentos de proteção individual

IRAS- Infecções relacionadas a assistência à saúde

IgG – Imunoglobulina G

MSCRAMMs – Componentes de superfície microbiana que reconhecem moléculas de matriz adesiva

SCVs – Variantes de pequenas colônias

CA-MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade

DDRP – RNA polimerase - DNA dependente

TMP-SMX – Sulfametoxazol-trimetropina

PABA - Ácido para-aminobenzoico

OES - Óleos essenciais

CIM - Concentração inibitória mínima

C5 – Cafeato de pentila

NC-E05 – Nitrochalcona

HM - Higienização das mãos

ASC – Culturas de vigilância ativa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 JUSTIFICATIVA	14
2. OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3. METODOLOGIA	15
4. CAP 1: <i>Staphylococcus aureus</i>	16
4.1 IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO	16
4.1.1 Fatores de virulência	18
4.2 INFECÇÕES NOSOCOMIAIS	22
5. CAP 2: RESISTÊNCIA: HISTÓRICO, MECANISMOS E TRATAMENTOS	25
5.1 HISTÓRICO DE RESISTÊNCIA	25
5.2 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA	26
5.2.1 Aquisição de Genes	29
5.2.2 Função dos Antimicrobianos	30
5.3 USO INDISCRIMINADO DOS ANTIMICROBIANOS	32
5.4 TRATAMENTOS ALTERNATIVOS	33
6. CAP 3: <i>S. aureus</i> E O CENÁRIO PANDÊMICO	36
6.1 CENÁRIO PANDÊMICO	36
6.1.1 Escassez e infecções	37
6.2 PREVENÇÃO	38

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS	41

1. INTRODUÇÃO

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria encontrada com frequência na microbiota normal do ser humano, geralmente localizada na pele, fossas nasais, trato intestinal e garganta. Há anos é considerada uma das bactérias mais importantes, já que é reconhecida como um agente de grande relevância nas infecções hospitalares (NOGUEIRA; MIGUEL, 2009). Sua infecção pode causar danos superficiais como furúnculos e espinhas, como também pode acarretar danos mais profundos, como infecções sistêmicas, pneumonia, meningite, síndrome do choque tóxico, endocardite e entre outras doenças. Seu histórico de evolução vem mostrando aumento expressivo nos casos de infecções hospitalares e também na resistência aos medicamentos comumente usados (TRABULSI; ALTERTHUM, 2004; SANTOS et al., 2007).

S. aureus, estruturalmente e fisiologicamente, se caracteriza por ser do grupo dos cocos Gram e catalase-positivos, medindo aproximadamente 0,5 a 1,5 µm de diâmetro. Os cocos são imóveis, não esporulados e na maioria das vezes não encapsulados. Essa bactéria pode se apresentar de forma isolada, em pares, cadeias curtas ou agrupadas irregularmente como em cachos de uva. O gênero *Staphylococcus* possui 50 espécies diferentes, com 17 delas podendo ser encontradas em amostras biológicas humanas. É capaz de resistir à dessecação e pode se manter viável por um grande período de tempo em partículas de poeira (SANTOS et al., 2007; ROSSI; PEREIRA; deMARVAL, 2020).

Os medicamentos mais utilizados para o combate de infecção por *S. aureus* são conhecidos como antibióticos (ou antimicrobianos). Historicamente, foi uma das primeiras bactérias a ser controlada pelo uso de antibióticos, na época do surgimento da Penicilina, porém, por ter uma grande capacidade de adaptação e resistência, acabou tornando-se resistente a este antimicrobiano (TRABULSI; ALTERTHUM, 2004).

Staphylococcus aureus é considerada a espécie mais virulenta do seu gênero. Além de resistente à penicilina, outros antimicrobianos se tornaram ineficazes no seu tratamento, o que pode ser considerado um empecilho em ambientes nosocomiais (LIMA et al., 2015).

Exemplos de antibióticos preconizados no tratamento dessa bactéria englobam o grupo das penicilinas, cefalosporinas, eritromicina, aminoglicosídeos, tetraciclina e cloranfenicol. Com a evolução da ciência, novos antimicrobianos foram propostos para o tratamento dessa bactéria, que a cada dia surge com novas cepas mais resistentes, como o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA, do inglês, *Methicillin resistant S. aureus*), —*Staphylococcus*

aureus resistente à oxacilina (ORSA, do inglês, *Oxacillin resistant S. aureus*), *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (VRSA, do inglês, *Vancomycin resistant S. aureus*) e *Staphylococcus aureus* com resistente aos glicopeptídeos (GRSA, do inglês, *Glycopeptide resistant S. aureus*) (TRABULSI; ALTERTHUM, 2004; MOURA et al., 2011).

Além de seus componentes estruturais da superfície celular, toxinas e enzimas produzidas, essa capacidade de resistência e adaptação aos antimicrobianos é resultado de mutação em seus genes e/ou proveniente da obtenção de genes de resistência de outras bactérias da mesma espécie, ou em alguns casos, podendo ser de outras espécies ou até mesmo outros gêneros bacterianos. A resistência por mutação ocorre a partir de uma modificação no gene, levando à uma alteração no local de ação do antibiótico e a resistência por aquisição de genes, geralmente faz com que ocorra a destruição ou a inativação do antibiótico usado para o combate da infecção (TRABULSI; ALTERTHUM, 2004).

No geral, ambientes hospitalares são uma ótima fonte de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), podendo ocorrer de variadas formas. Alguns exemplos de formas de infecção são o contato direto entre médico e paciente, inserção de cateteres contaminados, ventilação mecânica, internações prolongadas, cirurgias complexas, monitoramento invasivo da pressão central, entre outros. É importante destacar que, em ambiente nosocomial, encontram-se pacientes com imunidade comprometida, sendo esses, os mais suscetíveis a infecções causadas tanto por *S. aureus* quanto por outras bactérias (LIMA et al., 2015).

A colonização assintomática tem grande importância hospitalar, pois o indivíduo passa a ser um veículo de transmissão por contato com outros indivíduos. O hospedeiro assintomático em ambiente hospitalar pode ser um paciente, um visitante ou um profissional de saúde. Esse problema poderia ser reduzido com boas condutas hospitalares para evitar o contato dos imunocomprometidos com *S. aureus* como, por exemplo, o uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) e a realização de uma vigilância sanitária mais cautelosa (SANTOS et al., 2007).

Tudo o que se sabe atualmente sobre essa bactéria, resultou de estudos e pesquisas que foram motivados principalmente, pela sua capacidade de adaptação e resistência aos antibióticos associado ao aumento expressivo de infecções nosocomiais. A questão norteadora dessa monografia foi mostrar, com base em pesquisa na literatura, como *S. aureus* pode afetar a vida de milhares de pessoas caso não seja levado a sério, e como a criação de novos antibióticos, tratamentos alternativos e principalmente, condutas de prevenção podem reduzir a

morbidade e mortalidade associadas a essa espécie, contribuindo assim, com o desenvolvimento científico.

1.1 JUSTIFICATIVA

Esse trabalho se justifica, devido a importância de se conhecer bactéria *S. aureus*, que tem se destacado por ser um dos grandes agentes infecciosos em ambientes hospitalares, afetando inúmeros pacientes de forma primária e em recuperação de procedimentos que comprometem o sistema imunológico, pois estes estão mais suscetíveis às infecções (SANTOS et al., 2007).

A gravidade hospitalar desse microrganismo deve ser um alerta a todos os profissionais da saúde, pois, apesar de ser uma bactéria que causa importantes danos na vida dos pacientes, acaba por muitas vezes, sendo negligenciada. Portanto, é de extrema importância estudar mais essa bactéria para que sejam encontradas novas soluções, como já foi comentado, principalmente no que concerne à prevenção no ambiente nosocomial.

A equipe médica, os enfermeiros e todos os profissionais de saúde devem estar atentos para o problema de infecções bacterianas nosocomiais e como proceder nesses casos de forma adequada.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Compreender como a bactéria *Staphylococcus aureus* evoluiu, tornando-se cada dia mais resistente a antibióticos e identificar soluções para esse problema, principalmente em ambiente nosocomial.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1) Explicar a estrutura da bactéria *S. aureus*
- 2) Discorrer sobre os fatores de virulência e como ocorre a infecção por *S. aureus* em ambiente nosocomial.

- 3) Apontar os mecanismos da resistência passíveis de serem encontrados em *S. aureus*.
- 4) Discutir possíveis problemas de aumento da resistência gerados pelo manejo inadequado durante a atual pandemia.
- 5) Apontar formas de prevenção e tratamentos associados a essa bactéria.

3. METODOLOGIA

Essa pesquisa foi realizada através de revisão bibliográfica de livros, artigos, monografias e revistas dos últimos 10 anos, com base no método qualitativo, utilizando as plataformas Lilacs, Scielo e PubMed, e buscando trabalhos de língua portuguesa e estrangeira. Tendo como principais palavras-chave: Infecções hospitalares; Resistência a antibióticos e *Staphylococcus aureus*.

A monografia foi composta por 3 capítulos e conclusão, sendo o primeiro capítulo referente a estrutura da bactéria, a explicação do modo de infecção por *S. aureus* e a temática das IRAS. O segundo abordou os mecanismos de resistência do *S. aureus*, em função dos antibióticos disponíveis comercialmente e opções de tratamento. O terceiro capítulo evidenciou o cenário pandêmico de COVID-19 em ambiente nosocomial, sugerindo também as formas de prevenção e possíveis soluções para o manejo de pacientes infectados com essa bactéria.

4. CAPÍTULO 1: *Staphylococcus aureus*

4.1 IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO

Estruturalmente, a bactéria *Staphylococcus aureus* é esférica, e faz parte do grupo dos cocos Gram-positivos, ou seja, não perdem sua coloração após um processo de descoloração realizado durante o método de Gram. Essa característica se dá pela composição da parede celular das bactérias Gram-positivas que possuem ácidos teicóicos e uma grossa camada de peptidoglicano, o que permite retenção do corante cristal violeta, o que não ocorre com as bactérias Gram-negativas (NOGUEIRA; MIGUEL, 2009).

Possuem aproximadamente 0,5 a 1,5 μm de diâmetro, são imóveis, anaeróbios facultativos (crescem em presença ou ausência de oxigênio), não esporulam e produzem a enzima catalase (SANTOS et al., 2007; ANVISA, 2008).

Geralmente é encontrada na microbiota normal do corpo humano, normalmente nas fossas nasais, pele, trato intestinal e garganta. Seus arranjos variam de caso para caso, podendo se apresentar como cocos isolados, em pares, cadeias curtas ou agrupados irregulamente em formato de cachos de uva como na ilustrado na figura 1 (SANTOS et al., 2007; ANVISA, 2008).

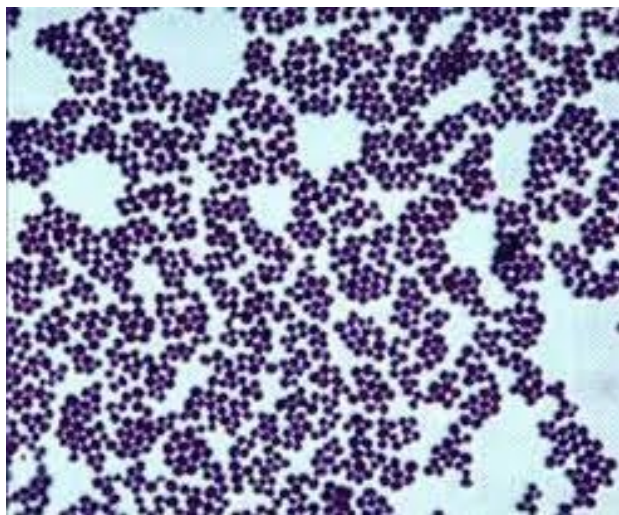


Figura 1 – *Staphylococcus aureus* na visão microscópica
Fonte: LUZ, 2008; pp.17.

A identificação da espécie pode ser feita usando as características já comentadas, através da variação fenotípica, incluindo a composição da parede celular, morfologia da colônia, atividade e propriedades moleculares de enzimas, mas também a produção de ácido de

carboidratos, produtos do metabolismo da glicose, resistência a antibióticos específicos, requerimentos nutricionais e gás oxigênio, composição de ácidos graxos celulares, sistema de transporte de elétrons e susceptibilidade a certos fagos (SNEATH et al., 1986; CUSSOLIM et al., 2021).

O *S. aureus* cresce em meios comuns de ágar ou caldo simples, em pH 7 e temperatura de 37° C. Possui a capacidade de fermentar carboidratos, produzindo ácido láctico, porém, não produz gás. O ágar manitol-sal é seletivo para a espécie porque essa bactéria é capaz de fermentar manitol, produzindo ácido láctico em meio de cultura com altas concentrações de sal, com sua capacidade de suporte podendo chegar até 7,5% de cloreto de sódio (NaCl) (SANTOS et al., 2007; SILVA et al., 2007). Para isolamento de *S. aureus* em amostras clínicas, como sangue, pus e fluídos, primeiramente o isolamento deve ser feito em ágar sangue, a 34-37°C, por 18 a 24h, em condições aeróbicas (SNEATH et al., 1986).

Existem diversas técnicas para que seja feita a diferenciação do *S. aureus* das outras espécies, podendo ser realizada, por exemplo, de forma simplificada a partir de testes de detecção do fator *clumping* (ou de agregação) e testes de coagulase livre (CUSSOLIM et al., 2021), mas a forma mais comum é através da diferenciação bioquímica das espécies. A espécie *S.aureus*, além de ser catalase positiva, é também coagulase positiva, diferentemente de outras espécies estafilocócicas (NOGUEIRA; MIGUEL, 2009).



Figura 2 - Cultura de *S. aureus* em meio ágar-sangue;
Fonte: SANTOS et al., 2007.

4.1.2 Fatores de virulência

Na sua composição, o *S. aureus* tem como principais fatores de virulência os componentes da superfície celular, apresentados no Quadro 1, e suas toxinas apresentadas no Quadro 2. Além de ser considerado um agente de grande relevância em ambiente nosocomial, é considerado também um agente causador de envenenamento por alimento. Existem cepas dessa bactéria que produzem enterotoxinas que, quando ingeridas resultam em sintomas de intoxicação alimentar (FREITAS et al., 2013).

Quadro 1 – Componentes da superfície celular de *S. aureus*.

Componente:	Definição e Funções:
Ácido tecóico	Polissacarídeo espécie-específico constituído de fosfato de ribitol e Nacetilglucosamina, capaz de ativar a via alternativa do complemento e estimular a produção de citosinas
Glicanopeptídeo	Polímero de polissacarídeo que atua como agente quimiotático para leucócitos polimorfonucleares e induz a produção de IL-1 ^{li} , que vai atuar como elo entre as respostas inflamatória e imune, e opsoninas, que revestem a bactéria, tornando-a mais facilmente fagocitada
Proteína A	Proteína ligada ao peptideoglicano presente em mais de 90% das cepas de <i>S. aureus</i> e que se liga à porção Fc da molécula de IgG, contribuindo para a geração de efeitos anticomplementares, quimiotáticos, antifagocitários, com liberação de histamina, reações de hipersensibilidade e lesão plaquetária
Cápsula	Estrutura polissacarídica que envolve a parede celular da maioria das cepas de <i>S. aureus</i> , protegendo a bactéria da fagocitose mediada pelo complemento (C3b) por parte dos neutrófilos polimorfonucleares, aumentando a virulência e a capacidade de invasão dos tecidos e da corrente sanguínea, a partir de um foco periférico, e ativando o complemento por via alternativa
Adesinas	Moléculas que fazem parte da estrutura gelatinosa do glicocálix (que envolve a célula bacteriana) e que se ligam aos receptores químicos encontrados na superfície das células epiteliais do hospedeiro, promovendo a aderência da bactéria a essas células

IL-1: interleucina 1; IgG: imunoglobulina G.

Fonte: SANTOS et al., 2007.

Quadro 2 – Enzimas e Toxinas produzidas por *S. aureus*.

Nome:	Classe:	Função:
Betalactamases	Enzima	Inativa os antibióticos betalactâmicos (exs.: penicilinas e cefalosporinas) pela abertura do anel betalactâmico (exs.: penicilinas e cefalosporinas).
Coagulase	Enzima	Converte o fibrinogênio em fibrina, independentemente da presença do íon Ca^{+2} e dos fatores V, VI e VII da coagulação sanguínea, provocando a deposição de fibrina em torno do microorganismo e dificultando a fagocitose celular.
Hialuronidase	Enzima	Despolimeriza o ácido hialurônico, agindo, assim, como fator de propagação do microorganismo.
Catalase	Enzima	Converte o peróxido de hidrogênio, que apresentaria uma ação tóxica sobre a bactéria, em oxigênio e água.
Alfatoxina (alfahemolisina)	Toxina	Pode apresentar quatro conformações diferentes, sendo capaz de lisar hemácias e causar danos às plaquetas em casos de intoxicações graves.
Betatoxina (betahemolisina)	Toxina	Degrada a esfingomielina, provocando lesões na membrana dos eritrócitos e, conseqüentemente, conduzindo à hemólise.
Deltatoxina (deltahemolisina)	Toxina	Possui propriedades tensoativas, atuando como detergente e sendo responsável pelos efeitos sobre as membranas de eritrócitos, macrófagos, linfócitos, neutrófilos e plaquetas. É capaz, ainda, de inibir a absorção de água pelo íleo, devido à
Gama-toxina (gamahemolisina)	Toxina	alteração do mecanismo de ação do monofosfato de adenosina cíclico (AMP-c), desencadeando uma diarreia aguda.
		Apresenta atividade hemolítica, cujo mecanismo ainda não foi devidamente estabelecido.

PVL	Toxina	Composta por dois componentes protéicos (S e F), que atuam sinergisticamente. Essa proteína altera a permeabilidade da membrana e ataca os leucócitos polimorfonucleares e os macrófagos. Essa alteração permite a entrada de cátions, como o Ca ²⁺ , resultando na degranulação celular e induzindo a citólise.
Esfoliatina	Toxina	Promove a clivagem do extrato granuloso da epiderme, causando síndromes cutâneas severas (síndrome da pele escaldada e impetigo bolhoso).
TSST-1	Toxina	Provoca febre, choque e envolvimento de sistemas orgânicos múltiplos, incluindo erupção cutânea descamativa.
Enterotoxinas (A, B, C, D e E)	Toxina	Toxinas protéicas pirogênicas, termoestáveis, responsáveis pela intoxicação alimentar, podendo provocar vômitos e diarreias.

AMPc: monofosfato de adenosina cíclico; PVL: leucocidina Panton-Valentine; TSST-1: toxina da síndrome do choque tóxico.

Fonte: SANTOS et al., 2007.

Os fatores de virulência de *S. aureus* são importantes para a compreensão geral do tema abordado já que, essa bactéria possui uma gama de fatores de virulência que, isoladamente ou em combinação podem causar diversos tipos de infecções graves. A catalase produzida por *S. aureus* é uma enzima que permite a sobrevivência intracelular da bactéria na quadra do peróxido de hidrogênio, sendo esse considerado um mecanismo de defesa do hospedeiro. O peróxido de hidrogênio é degradado em gás carbônico e água (FREITAS et al., 2013).

Na composição de *S. aureus*, a coagulase é considerada um catalisador que gera fibrina a partir de fibrinogênio, e fatores de agregação, responsáveis pela coagulação. As toxinas e substâncias extracelulares, como as hemossilinas, leucocidinas e toxinas esfoliativas e enterotoxinas B e C, respectivamente, são capazes de destruir eritrócitos (glóbulos vermelhos ou hemácias), causar necrose no tecido epitelial (pele) e disseminar uma resposta inflamatória sistêmica. Além dessas toxinas citadas, a leucocidina Panton-Valentine é uma toxina que, possui sozinha a capacidade de reproduzir todas as ações citadas (DEVLYNNE, 2018).

O *S. aureus* pode sofrer mutações e novas informações genéticas são geradas a partir da alteração de fatores como pH, nível de oxigênio, ambientação, disponibilidade de nutrientes para a bactéria, temperatura extrema e uso de antibióticos. Esses fatores podem forçar uma

expressão genética alterada por meio de mecanismos regulatórios, resultando em uma bactéria com capacidade expandida para afetar o ser humano, podendo sobreviver em condições adversas (DEVLYNNE, 2018).

Muitas estirpes de *S. aureus* possuem uma cápsula polissacarídica que tem como função proteger a bactéria contra as células fagocitárias do hospedeiro. Essas moléculas, contribuem também para sua patogenicidade, ativando a via alternativa do complemento do hospedeiro e estimulando a produção de citocinas. Os ácidos teicóicos presentes na parede celular da bactéria promovem a ligação do patógeno às células epiteliais do hospedeiro (CUSSOLIM et al., 2021).

A proteína A (SpA: *staphylococcal protein A*) é uma proteína muito estudada da parede celular que se liga ao peptidoglicano. A proteína A é formada por uma camada polipeptídica com quatro resíduos de tirosina expostos na superfície. Essa proteína tem como fator de virulência a ligação com a porção Fc (região do anticorpo do hospedeiro que interage com receptores da superfície celular de outras células) de anticorpos IgG. Essa ligação impede a interação dos anticorpos com as células fagocitárias, impedindo o processo de fagocitose da célula bacteriana. Também atua como adesina nas infecções intravasculares porque se liga a proteínas ligadas no endotélio da lesão (CUSSOLIM et al., 2021).

O *S. aureus* pode produzir várias toxinas, como por exemplo, as citotoxinas, os superantígenos e toxinas capazes de degradar as moléculas de adesão das células epiteliais. Essas toxinas atuam de formas variadas e são consideradas como fatores de virulência da célula bacteriana (CUSSOLIM et al., 2021).

As citotoxinas mais conhecidas são a α -toxina e a leucocidina. A α -toxina é responsável por formar poros na membrana celular dos leucócitos. Esses poros promovem a saída do conteúdo celular dos leucócitos, nesse processo ocorre a morte dos mesmos, servindo como mecanismo de evasão antifagocitária. A lesão celular causada pela α -toxina pode promover a liberação de citocinas que podem contribuir para o desenvolvimento de choque séptico. Amostras específicas dessa bactéria podem produzir outros tipos de hemolisinas, são elas: beta, gama e delta. Essas hemolisinas podem lesar membranas de variadas células e assim, contribuir como um fator de virulência (CUSSOLIM et al., 2021).

Além de toxinas, o *S. aureus* produz enzimas extracelulares, sendo a mais conhecida a coagulase, que, como já comentamos, ajuda na diferenciação da espécie. A coagulase ao contrário do que muitos pensam, não hidrolisa coágulos, mas age coagulando o plasma. A coagulação é resultado da transformação da protrombina em trombina, que ativa a conversão de fibrinogênio em fibrina, tendo como resultado coágulos. Enzimas como catalase,

desoxirribonuclease (DNase), hialuronidase, lipase, proteases e estafiloquinase ou fibrolisina também contribuem como fator de virulência. A hidrólise de proteínas e de moléculas em específico pode gerar nutrientes úteis para a bactéria oportunista e facilitar o seu acesso nos tecidos humanos (CUSSOLIM et al., 2021).

4.2 INFECÇÕES NOSOCOMIAIS

Apesar de *S. aureus* ser uma bactéria comum na microbiota humana, com um percentual de portadores variando de 30% a 50%, esta espécie é mais presente em pessoas que vivem em ambiente hospitalar, existindo diversos locais do corpo humano que podem ser colonizados por esse microrganismo, como, por exemplo, as axilas, virilha e trato intestinal (GORDON; LOWY, 2008).

Esse dado apoia o fato dessa bactéria ser um agente de grande relevância em ambiente nosocomial e relacionado as IRAS. A transmissão dessa bactéria em ambiente nosocomial pode ocorrer de variadas formas, como por exemplo o contato direto entre médico e paciente, inserção de cateteres e uso de instrumentos contaminados, visitas de familiares, internações prolongadas, cirurgias complexas, ingestão de alimentos contaminados e ventilação mecânica. É importante frisar que, em ambiente nosocomial, se encontram pacientes com imunidade comprometida, o que os tornam mais suscetíveis as IRAS por *S. aureus* (LUNA et al., 2010).

A maioria dos portadores dessa bactéria são assintomáticos e o processo de infecção geralmente é associado a algum fator que compromete a resposta imune do indivíduo, como procedimentos médicos invasivos, tratamentos agressivos e doenças que facilitam a entrada de microrganismos no organismo humano (LIMA et al., 2015).

O tratamento das IRAS por *S. aureus*, por muitas vezes acaba sendo mais caro que o que o normal. Essa condição se dá devido ao fato de que o tratamento adequado depende de vários exames microbiológicos, que têm como função, auxiliar o profissional de saúde na escolha do tratamento adequado do paciente. Outro fator que acaba tornando o tratamento mais caro é quando o paciente necessita de vigilância por possuir um quadro clínico mais grave ou de medicamentos escassos na rede pública de saúde. Além disso, o tempo de internação geralmente também se prolonga muito (LUNA et al., 2010). Segundo Luna e colaboradores,

(2010), muitos hospitais públicos não possuem recursos e estrutura suficiente para tratar desses pacientes que, quando não podem arcar com tratamentos privados podem ir ao óbito.

Além de causar infecções em pacientes imunocomprometidos hospitalizados, o *S. aureus* é patogênico o suficiente para causar infecções na comunidade (infecções adquiridas em ambientes não hospitalares, com baixo risco de bactérias resistentes) (LUNA et al., 2010).

Como já comentado, a patogenicidade de *S. aureus* envolve componentes extracelulares e a parede celular, que são expressos em diferentes estágios da infecção. Esses estágios são definidos como: colonização, inibição do sistema imune, divisão celular e disseminação bacteriana. A colonização ocorre, geralmente, pelo contato físico do hospedeiro com um reservatório de células, sendo o reservatório mais comum, as mãos dos profissionais de saúde. Após esse contato, ocorre a fixação da célula ao hospedeiro. Nesse estágio, o *S. aureus* possui adesinas específicas para vários tipos de tecidos humanos (LEITE, 2008).

Um procedimento médico invasivo, ou doença crônica podem criar um cenário ideal para sua proliferação, levando em consideração que o sistema imune torna-se incapaz de combater essa infecção por estar comprometido. Uma vez que invade o hospedeiro, a bactéria tem a necessidade se proteger contra os ataques do sistema imunológico, e uma série de genes são expressos para evitar que as células fagocitárias do hospedeiro façam a fagocitose das células invasoras (LEITE, 2008).

Ao estabelecer uma infecção, o *S. aureus* utiliza suas inúmeras proteínas de superfície chamadas de “componentes de superfície microbiana que reconhecem moléculas de matriz adesiva” (MSCRAMM, do inglês, *The Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules*), essas proteínas medeiam a adesão do patógeno aos tecidos do hospedeiro. Os MSCRAMM se ligam a moléculas como o colágeno, fibronectina e fibrinogênio, com a possibilidade de diferentes MSCRAMM aderirem ao mesmo componente do tecido hospedeiro. A proteína A MSCRAMM se liga a porção Fc (região de um anticorpo que interage com receptores das superfícies celulares e com algumas proteínas do sistema complemento) do anticorpo e como resultado, impede sua opsonização (processo em que anticorpos ou fragmentos do sistema complemento são fixados na superfície dos microrganismos que devem ser eliminados, sendo esses microrganismos futuramente reconhecidos e eliminados pelo sistema imune do hospedeiro). Os MSCRAMM demonstram ter um papel fundamental no início de infecções endovasculares, infecções ósseas, articulares e infecções de próteses. As cepas de *S. aureus* podem ter diferentes posições de MSCRAMM, o que pode causar certos tipos de infecção (GORDON; LOWY, 2008).

Uma vez que o *S. aureus* se adere no tecido do hospedeiro ou materiais protéticos, ele é capaz de crescer e persistir de várias maneiras, formando biofilmes (no hospedeiro e nas superfícies protéticas, permitindo que continue evoluindo, evitando as defesas do hospedeiro e a ação dos antimicrobianos. Essa capacidade de formar e residir em biofilmes é um dos motivos para a dificuldade de erradicação de infecções de próteses. Essa bactéria também é capaz de formar variantes de pequenas colônias (SCVs, do inglês, *Small Colony Variants*), que podem contribuir para infecções recorrentes e persistentes (GORDON; LOWY, 2008; FOSTER, 2005).

O *S. aureus* também pode secretar proteína inibidora de quimiotaxia de estafilococos ou a proteína de aderência extracelular, que interfere no extravasamento de neutrófilos e quimiotaxia para o local da infecção. Além desses produtos, o *S. aureus* tem capacidade de produzir leucocidinas que causam a destruição de leucócitos pela formação de poros na membrana celular (FOSTER, 2005).

Durante a infecção, o *S. aureus* produz inúmeras enzimas, como proteases, lipases e elastases, que permitem a invasão e destruição dos tecidos do hospedeiro e metastatize para outros locais. É capaz de produzir choque séptico, a partir da interação e ativação do sistema imunológico do hospedeiro e as vias de coagulação. Além de causar choque séptico, algumas cepas de *S. aureus* produzem superantígenos que podem desencadear em uma “tempestade de citocinas” (resposta imunológica excessiva que pode causar diversos danos ao corpo humano) (TIMMERMAN et al.,1993; PRÉVOST et al., 2003).

Essas reações em cadeia causadas pela infecção de *S. aureus* no hospedeiro acabam trazendo diversos prejuízos para a saúde, como infecções cutâneas, pneumonias, endocardites, osteomielite, artrite infecciosa, síndrome do choque tóxico, meningite e, em alguns casos, pode levar o hospedeiro à morte se a infecção não for tratada corretamente (SANTOS et al., 2007).

Esse microrganismo, com sua ampla gama de fatores de virulência, e um tratamento inadequado (que não seja eficiente no combate desse microrganismo) em conjunto com seus mecanismos de resistência aos antimicrobianos, acaba se tornando um empecilho por sua dificuldade de controle (LEITE, 2008).

5. CAPÍTULO 2: RESISTÊNCIA: HISTÓRICO, MECANISMOS E TRATAMENTOS

5.1 HISTÓRICO DE RESISTÊNCIA

Historicamente, em 1940 a penicilina foi o primeiro antimicrobiano a ser considerado eficiente contra *S. aureus* logo no seu surgimento, porém, em menos de um ano de uso no tratamento de infecções, o *S. aureus* apresentou resistência a este medicamento. Essa resistência se deu pela produção em excesso de uma enzima chamada β -lactamase por parte das cepas de *S. aureus*. Em decorrência, foram criadas novas penicilinas sintéticas, sendo as mais conhecidas a metilicina e a oxacilina (SANTOS et al., 2007).

Em 1960 esses medicamentos solucionaram temporariamente o problema de *S. aureus* resistente a penicilina. Porém, com o decorrer do uso vieram a surgir cepas resistentes a esses antimicrobianos como a MRSA e ORSA que apresentaram resistência também a outros betalactâmicos, como exemplos antimicrobianos do grupo das cefalosporinas. Como solução emergencial, o uso da vancomicina se tornou uma opção eficaz (MIMICA e BEREZIN, 2006). Em 1997 ocorreram os primeiros casos de VRSA/GRSA, apresentando resistência à vancomicina e aos demais antibióticos da classe dos glicopeptídeos (SANTOS et al., 2007).

Em meados de 2010 começaram a surgir casos de cepas de MRSA adquiridas na comunidade (CA-MRSA, do inglês, *Community associated methicillin resistant Staphylococcus aureus*), o que gerou mais preocupação na sociedade científica já que não era algo comum de ser visto fora de ambientes nosocomiais (SANTOS et al., 2007). Na figura 3 podemos observar o surgimento dessas cepas em ordem cronológica e ver que esse gráfico

tende a se desenvolver de forma crescente e desenfreada se não forem encontradas soluções para frear o desenvolvimento de resistência dessa bactéria.

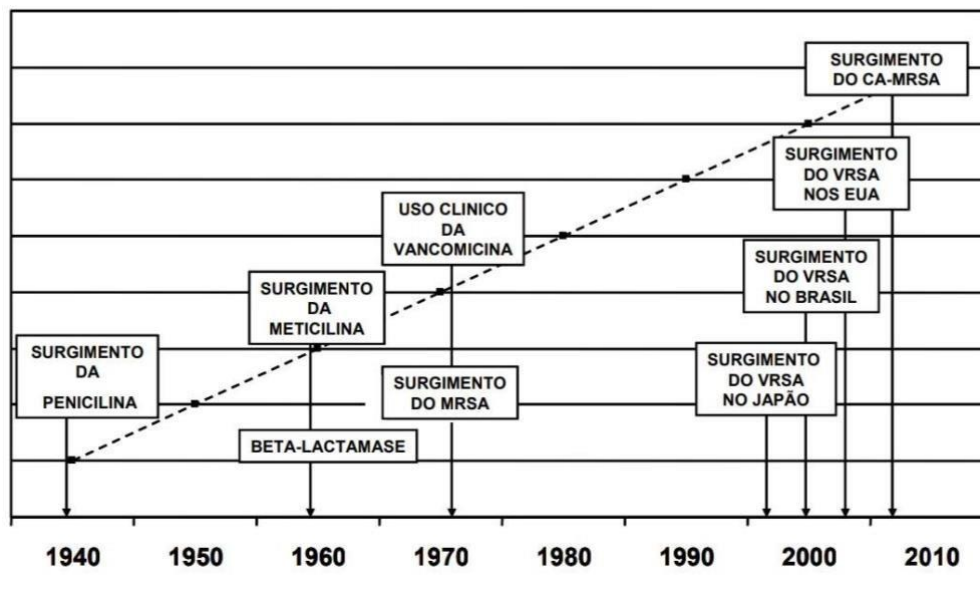


Figura 3 - Surgimento de alguns antibióticos e cepas resistentes do *S. aureus* nos séculos XX e XXI; Fonte: SANTOS et al., 2007.

Vale ressaltar que as amostras biológicas de *S. aureus* adquiridas em ambiente nosocomial são multirresistentes (resistentes a diferentes classes de antimicrobianos). Por ser uma bactéria que se adapta a ambientes em condições adversas, ela acaba se adaptando ao uso do antimicrobiano também. É importante que haja a compreensão dos mecanismos envolvidos na resistência aos antibióticos para que seja feito o uso inteligente dos fármacos disponíveis e que sejam desenvolvidos novos fármacos eficientes (CUSSOLIM et al., 2021).

5.2 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

Os antibióticos podem ser classificados a partir de: suas origens - naturais, obtidos a partir de organismos vivos e sintéticos; ação sobre as células - bacteriostáticos (tem função de frear a multiplicação das células bacterianas) ou bactericidas (tem função de eliminar as bactérias); mecanismos farmacodinâmicos - inibição da síntese da parede celular, inibição da síntese proteica, inibição da síntese de ácidos nucleicos, desorganização da membrana celular e interferência no metabolismo celular (COSTA; JUNIOR, 2017).

As ações dos antibióticos utilizados no tratamento de *S. aureus* na maioria dos casos acabam se tornando inúteis por conta dos mecanismos de resistência da célula bacteriana, sendo os mais conhecidos atualmente: a modificação do alvo farmacológico; bombas de efluxo; inativação enzimática; alteração da permeabilidade da membrana e a formação de biofilmes (SILVA; NOGUEIRA, 2021)).

A resistência bacteriana de forma geral, pode estar ligada à características da espécie, a particularidade estrutural ou funcional do fármaco; adquirida como resultado de mutações (que podem ocorrer durante a replicação celular ou serem induzidas por intermédio de agentes mutagênicos como radiações, agentes alquilantes ou espécies reativas de oxigênio) ou ainda, adquirida pela aquisição de material genético exógeno presente anteriormente em outros microrganismos que contenham genes de resistência, que são espalhados por meio de mecanismos de transferência gênica, como a conjugação, transformação e transdução (COSTA; JUNIOR, 2017)).

A maioria dos antibióticos tem como ação a ligação específica à seus alvos com alta afinidade, dessa forma previnem a ligação da bactéria à célula do hospedeiro. Entretanto, existem casos em que a bactéria promove mudanças estruturais, prevenindo a ligação do antibiótico com o alvo (COSTA; JUNIOR, 2017).

A modificação do alvo do antibiótico é um mecanismo de resistência que ocorre a partir da ação das proteínas ligadoras da penicilina (PBP's). Elas possuem a responsabilidade de fazer a ligação cruzada entre os polímeros de ácido N-acetilmurâmico e N-acetilglucosamina, precursores do peptidoglicano, que é formador da parede celular da bactéria. Quando apresentam mutações nos genes que as codificam, produzem PBP's estruturalmente diferentes, sendo comumente conhecidas como PBP2a. Essas PBP's modificadas possuem afinidade reduzida ao fármaco, não ocorrendo a lise celular porque a droga não interfere na ligação cruzada dos polímeros que formam a parede celular bacteriana (COSTA; JUNIOR 2017).

As bombas de efluxo são proteínas membranares que têm como função expelirem os antibióticos para o meio extracelular da célula, mantendo as concentrações intracelulares em níveis baixos. Esse mecanismo de resistência afeta todas as classes de antibióticos, principalmente os macrólitos, tetraciclinas e fluoroquinolonas. Em associação a esse mecanismo existe um número significativo de genes que codificam para diferentes transportadores de antibióticos (COSTA; JUNIOR, 2017).

Existem diversos tipos de bombas de efluxo que são divididas em cinco classes de transportadores, havendo as que atuam por meio de transporte ativo e as de transporte ativo secundário respectivamente, pela hidrólise de ATP como transportador *adenosine triphosphate binding cassette* (ABC) e pela manutenção do gradiente iônico intracelular como os transportadores: *major facilitator family* (MFS), *multidrug and toxic efflux* (MATE), *resistance nodulation division* (RND), *small multidrug resistance* (SMR) (COSTA; JUNIOR, 2017).

O mecanismo de resistência enzimático ocorre devido a inativação do fármaco a partir da produção de enzimas pela bactéria. Essas enzimas podem degradar ou inativar o antibiótico. No geral existem três reações que essas enzimas podem proporcionar: a hidrólise, a transferência de um grupo químico e o processo de oxirredução. Um exemplo clássico seria o caso das β -lactamases que hidrolisam o anel β -lactâmico das penicilinas e cefalosporinas (COSTA; JUNIOR, 2017).

Várias bactérias produzem β -lactamases de espectro estendido (ESBLs), esse tipo de β -lactamase é codificada por genes plasmidiais que podem apresentar muitas variantes e produtos de tradução que conferem resistência às penicilinas e cefalosporinas de terceira geração. A inativação dos antimicrobianos por meio de reações enzimáticas é um mecanismo de resistência que afeta várias classes de antibióticos como os macrolídeos, aminoglicosídeos e anfenicóis (COSTA; JUNIOR, 2017).

A inativação das moléculas de antibióticos por meio de oxidação ou redução catalisada por enzimas bacterianas também constitui um mecanismo de resistência, podendo gerar uma molécula que tem como função inibir o crescimento bacteriano pela síntese proteica, menos apta para combater a célula bacteriana (BAPTISTA, 2013).

A alteração da permeabilidade da membrana é um mecanismo de resistência que é resultado de modificações no conteúdo de lipopolissacarídeos (LPS), estrutura e quantidade de porinas que alteram a permeabilidade dos fármacos, como por exemplo os β -lactâmicos, aminoglicosídeos, cloranfenicol e fluoroquinolonas. Os fármacos podem se introduzir na membrana celular de três formas: difusão simples, através da bicamada fosfolipídica celular; por difusão facilitada mediada por proteínas membranares (porinas); *self promoted uptake*, onde a introdução do fármaco nas bactérias depende de características físico-químicas dos antibióticos, como a polaridade e o tamanho das moléculas (COSTA; JUNIOR, 2017).

A formação de biofilmes é um mecanismo de resistência considerado relativamente um novo modelo de resistência e é considerado um empecilho em ambiente nosocomial já que,

reduz ou anula o potencial das quimioterapias com antimicrobianos, diminuindo também a qualidade de vida de portadores de próteses médicas e pacientes internados que fazem uso de cateteres. A formação de biofilmes pode ocorrer em diversos locais, como por exemplo, placas dentárias, cateteres médicos, feridas traumáticas, entre outros (COSTA; JUNIOR, 2017).

Os microrganismos encontrados nos biofilmes são protegidos contra a entrada de múltiplos agentes antimicrobianos. Sua formação ocorre a partir de duas fases distintas: a adesão primária das células a uma superfície, seguida da formação de micro colônias que se acumulam agrupadas em multicamadas celulares e iniciam a síntese da matriz extracelular primária que formará o biofilme. Essa matriz primária é composta principalmente por proteínas e polissacarídeos (COSTA; JUNIOR, 2017).

5.2.1 Aquisição de genes

Além dos cromossomos (estrutura que carrega o material genético das células), muitas espécies possuem elementos extracromossômicos, chamados de plasmídeos. Os plasmídeos se localizam no citoplasma e são elementos genéticos que podem se replicar independentemente. Sua estrutura é composta de alças fechadas de DNA que podem conter um único gene ou mais. No interior celular, estão presentes poucas cópias de plasmídeos, podendo haver mais de um tipo de plasmídeo na célula bacteriana (CUSSOLIM et al., 2021).

Os plasmídeos que transportam os genes para resistência aos antibióticos (genes R), são conhecidos como plasmídeos R, sendo um dos principais agentes que contribuem para a resistência aos fármacos (CUSSOLIM et al., 2021).

Alguns segmentos de DNA podem ser transferidos de um plasmídeo para o outro, e do plasmídeo para o cromossomo, ou vice-versa. A integração desses segmentos de DNA (transposons), no DNA acceptor pode ocorrer independentemente do mecanismo normal de recombinação genética homóloga. Os transposons não são capazes de se autorreplicarem, porém, em alguns casos, eles podem se replicar no processo de integração, resultando na cópia tanto da molécula do DNA doador, como na do acceptor. Os transposons podem transportar mais de um gene de resistência e podem se aproveitar da locomoção dos plasmídeos para chegar em uma outra espécie de bactéria. Mesmo que o plasmídeo não consiga replicar-se no novo hospedeiro, o transposon pode se integrar ao novo cromossomo do hospedeiro ou em seus plasmídeos. Isso explica a distribuição de certos genes de resistência em diferentes plasmídeos R e entre outras bactérias (CUSSOLIM et al., 2021).

A conjugação envolve o contato célula-célula, no qual o DNA cromossômico ou extracromossômico é transferido de uma bactéria para outra e é o principal mecanismo de disseminação da resistência. Essa capacidade é origem da codificação da capacidade de se conjugar nos plasmídeos conjugação. Os plasmídeos de conjugação possuem genes de transferência, que, nas bactérias, codificam a produção pela bactéria hospedeira de túbulos superficiais proteináceos que conectam duas células. O plasmídeo de conjugação passa de uma célula bacteriana para outra. Alguns plasmídeos podem cruzar a barreira das espécies, passando para uma célula bacteriana de outra espécie. Muitos dos plasmídeos R são de conjugação e os que não são de conjugação, se coexistem na célula “doadora” com os de conjugação, podem se transferirem de uma bactéria para outra com os plasmídeos de conjugação (CUSSOLIM et al., 2021).

A transdução é o processo no qual o DNA do plasmídeo é transferido para outra bactéria da mesma espécie por meio de bacteriófagos. Esse meio de transferência é considerado um meio relativamente ineficaz de transferência de material genético, porém, é clinicamente importante na transmissão de genes de resistência entre cepas estafilocócicas e estreptocócicas (CUSSOLIM et al., 2021).

A resistência pode ser desenvolvida a partir de outro elemento, o cassete gênico. O cassete gênico consiste em um gene de resistência conectado a um pequeno local de reconhecimento. Os cassetes podem se agrupar em um arranjo multicassete e podem se integrar a uma unidade maior de DNA, chamada de integron. O integron contém um gene para uma enzima chamada integrase. Essa enzima posiciona os cassetes nos locais únicos no integron e o sistema – transpóson / integron / cassete de multirresistência - permite uma transferência rápida e eficiente de resistência aos fármacos entre elementos genéticos, tanto dentro quanto entre as bactérias (CUSSOLIM et al., 2021; LIMA et al., 2015).

5.2.2 Função dos Antimicrobianos

Como já dito anteriormente, os estafilococos resistentes secretores de β -lactamase foram enfrentados pela criação de penicilinas semissintéticas (meticilina), medicamentos β lactâmicos (monobactâmicos e carbapênicos) e de cefalosporinas (cefamadol é um exemplo), que em alguns casos são menos susceptíveis à inativação. Todos os β -lactâmicos possuem ação bactericida. Atuam por inibição da síntese da parede celular bacteriana, tendo como característica principal a presença de um anel β -lactâmico em sua estrutura química junto de

outros anéis. A inativação desses antimicrobianos ocorre a partir produção de β -lactamases que são capazes de promover a hidrólise do anel β -lactâmico (SANTANA, 2020).

O cloranfenicol é um antimicrobiano que atua inibindo a síntese de proteínas nas bactérias. Este antimicrobiano é inativado pela enzima acetiltransferase, essa enzima é produzida por cepas resistentes, e seu gene de resistência é transportado por plasmídeos (SANTOS et al., 2007).

Os aminoglicosídeos atuam causando alterações em proteínas que são sintetizadas pela bactéria ao se ligarem irreversivelmente aos ribossomos bacterianos, podendo atuar também de forma bacteriostática ao inibirem a síntese de proteínas. Uma vez no interior da célula, os aminoglicosídeos se ligam a subunidade 30S do cromossomo, alterando seu funcionamento e induzindo a formação de proteínas que terão estrutura defeituosa e conseqüentemente, perda de função. Os aminoglicosídeos são inativados por fosforilação, adenilação ou metilação. Os genes de resistência das enzimas necessárias encontradas na bactéria são transportados nos plasmídeos e são encontrados nos transposons também (OLIVEIRA; CIPULLO; BURDMANN, 2006; CUSSOLIM et al., 2021).

Os macrolídeos são agentes bacteriostáticos que inibem a síntese de proteínas através da sua ligação às subunidades ribossômicas 50S. Após feita essa ligação às subunidades, o medicamento inibe as etapas de translocação na síntese de proteínas. A eritromicina, pertencente à classe dos macrolídeos, é muito utilizada no tratamento de infecções pois, serve como alternativa em alguns casos em que o paciente é alérgico aos antimicrobianos β lactâmicos (SANAR, 2019).

A rifampicina, um antimicrobiano do grupo dos macrolídeos em específico, age bloqueando a transcrição, inibindo a síntese de RNA, inibindo especificamente a RNA-polimerase-DNA-dependente (DDRP) da bactéria, travando a síntese de proteínas da célula bacteriana. A DDRP alterada, determinada por uma mutação cromossômica, é uma forma de resistência ao fármaco em questão (FARMANGUINHOS, 2006).

A clindamicina geralmente é indicada como tratamento inicial ou definitivo para infecções de pele e partes moles. Esse medicamento apresenta 90% de biodisponibilidade após a administração oral e se introduz na pele e suas estruturas; tem atividade apesar da elevada carga bacteriana presente no local da infecção. Porém, é importante o alerta de que o MRSA pode desenvolver resistência à clindamicina como resultado da produção de metilase, que tem como função modificar os locais de ligação para os macrolídeos, as lincosamidas e as estreptograminas (mecanismo MLS), resultando na modificação do alvo ribossômico. A

resistência à clindamicina pode também ser induzida pela presença de outros antibióticos e não é reconhecida através de métodos de sensibilidade convencionais (LUNA et al., 2010).

As fluoroquinolonas e quinolonas possuem atividade bactericida proporcional à concentração por meio da inibição de atividade da DNA-girase e da topoisomerase, enzimas que são necessárias para a replicação do DNA bacteriano. A inibição desses materiais faz com que as cadeias de DNA sejam formadas com falhas em sua estrutura, inibindo a replicação e levando a morte bacteriana. A resistência à esse grupo de antibióticos ocorre a partir da presença e ativação de bombas de efluxo (proteínas que possuem capacidade de transportar moléculas internas para o exterior da célula) que levam a diminuição da concentração intracelular do antibiótico e/ou à alteração nos sítios de ligação, quando alterações estruturais na DNA-girase e na topoisomerase dificultam a ligação do antibiótico (PEREIRA et al., 2017).

As tetraciclinas são antibióticos bacteriostáticos e seu mecanismo de ação tem o papel de inibir a síntese proteica, se ligando à fração 30S dos ribossomos bacterianos. Essa ação impede a fixação do ARN de transporte, portanto, interferem no aporte e na ligação dos aminoácidos formadores de proteínas. A resistência às tetraciclinas é desenvolvida por plasmídeos. Os genes de resistência nos plasmídeos codificam proteínas induzidas na membrana bacteriana. Elas promovem o efluxo de tetraciclinas dependente de energia, e daí vem a resistência ao antibiótico. Esse tipo de resistência é comum e diminui o êxito terapêutico das tetraciclinas (MAIA et al., 2010).

A vancomicina é um antibiótico da classe dos glicopeptídeos, usada comumente em casos de infecções mais graves por MRSA e ORSA. Esse medicamento age ligando-se à porção terminal D-ala-D-ala dos precursores do peptideoglicano (constituente da parede celular bacteriana), inibindo a síntese da parede celular (MIMICA; BEREZIN, 2006; ANVISA, 2007).

A sulfametoxazol-trimetropina (TMP-SMX) é uma combinação de dois antimicrobianos. O sulfametoxazol é uma sulfonamida de rápida absorção e excreção lenta, normalmente aplicada em junção com o trimetoprim, e o efeito das duas drogas é bacteriostático. Os dois componentes atuam sequencialmente para inibir os sistemas enzimáticos envolvidos na síntese bacteriana do ácido tetraidrofólico, tendo efeito sinérgico por atuarem em etapas diferentes da síntese do ácido que é necessário para a síntese dos ácidos nucleicos. O sulfametoxazol é um análogo estrutural do ácido para-aminobenzóico (PABA) e compete com o PABA para inibir a síntese do ácido diidrofólico, uma etapa intermediária na formação do ácido tetraidrofólico. O trimetoprim age inibindo a enzima diidrofolato redutase,

impedindo a formação do metabólito ativo do ácido tetraidrofólico no fim do processo (SANAR, 2020).

Existem outros antibióticos que são utilizados no tratamento de *S. aureus*, e boa parte deles por muitas vezes não são eficazes no tratamento, por tratarem de cepas resistentes a esses fármacos (MIMICA; BEREZIN, 2006).

5.3 USO INDISCRIMINADO DE ANTIMICROBIANOS

Primeiramente, para que seja iniciado o tratamento da infecção por essa bactéria, é indispensável que sejam feitos testes de sensibilidade. Esses testes são conhecidos por indicar a quais antimicrobianos a cepa em questão é sensível, sendo importante para orientar a antibioticoterapia adequada. O tratamento depende de fatores clínicos, custos de tratamento e disponibilidade de medicamentos (LUNA et al., 2010; ABRANTES; NOGUEIRA, 2021).

A escolha errada de um antibiótico no tratamento de *S. aureus*, em muitos casos, acaba saindo mais caro que o normal, pois, muitas vezes, recomenda-se o uso de antibiótico por um longo período de tempo por não apresentar eficácia durante o período habitual de uso. A escolha inadequada pode também aumentar as chances de morbidade e mortalidade por auxiliar no desenvolvimento de resistência da bactéria. O uso de um medicamento inapropriado no tratamento de uma infecção ou de forma indiscriminada pode tornar as bactérias ainda mais resistentes. Isso ocorre como resultado do estímulo do antibiótico sobre a bactéria. Ela se defende das ações do antibiótico e de certa forma fica “fortificada”, seja por seleção natural ou indução de algum mecanismo de resistência (LUNA et al., 2010).

O uso dos antimicrobianos deve ser feito de forma racional, tendo como objetivo a melhora do paciente e minimizar a seleção de cepas resistentes aos antimicrobianos. Os antibióticos devem ser utilizados em dose ideal e pela via de administração adequada para que se obtenha a concentração ideal do medicamento no local de infecção, sendo os antibióticos utilizados em combinação apenas quando necessário (LUNA et al., 2010).

É essencial que esses antimicrobianos sejam utilizados de forma responsável, em que seja precedida a escolha e a dosagem correta pois, além do uso indiscriminado auxiliar no desenvolvimento de resistência de certos microrganismos, pode também trazer danos à saúde se não usados corretamente.

5.4 TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

Além do uso de antibióticos, existem outros métodos alternativos no tratamento de infecções por *S. aureus* que vem sendo pesquisados e são pouco praticados e comentados. Atualmente existem vários estudos que visam substituir o uso de antibióticos no tratamento por substâncias que tenham eficácia como óleos essenciais (OES), extrato de plantas, biofilmes, filmes a base de gelatina, controle por meio de bacteriófagos líticos e ozonioterapia (FREITAS et al., 2021).

Os óleos essenciais são metabólitos secundários dos vegetais e possuem propriedades biológicas diferenciadas, sendo objeto de interesse sua atividade antimicrobiana. Muitos OES têm demonstrado eficiência contra patógenos alimentares e microrganismos deteriorantes e patogênicos. Os estudos de Silva e colaboradores (2018) identificaram o perfil de resistência antimicrobiana de *S. aureus* isolados em frangos fazendo uso de diversos antibióticos e de óleos essenciais de alecrim, capim limão e pimenta preta. Nesses estudos foram observados uma elevada prevalência de cepas multirresistentes a antibióticos. As cepas isoladas deste estudo foram avaliadas em questão de resistência a óleos essenciais e foram obtidos resultados positivos para os OES de alecrim e capim limão (SILVA et al., 2018; FREITAS et al., 2021).

O óleo alecrim pimenta também apresentou efeito microbicida contra o *S. aureus* no estudo feito por Souza et al. (2017). Os resultados obtidos a partir dos estudos de OES apresentam resultados negativos e positivos, reforçando assim, a importância de estudos como estes (SOUZA et al., 2017; FREITAS et al., 2021).

Os extratos vegetais podem ser uma ótima alternativa de substituição de antimicrobianos convencionais. Estas substâncias apresentam diferentes formas de ação para inibição bacteriana que estão relacionadas com os compostos secundários produzidos pelas plantas e apresentam diferenças para cada espécie vegetal (FREITAS et al., 2021). Nos estudos de Ribeiro (2015) foi observado que diferentes cepas de *S. aureus* foram sensíveis à cinco extratos diferentes, são eles: etanólico *A. crassiflora*, etanólico e aquoso de *S. brasiliensis* e *C. brasiliense*. Esses extratos apresentaram halos de inibição e concentração inibitória mínima (CIM) para todas as cepas (RIBEIRO, 2015).

O estudo sobre atividade antimicrobiana e antibiofilme do cafeato de pentila (C5) e nitrochalcona (NC – E05) contra *S. aureus* e MRSA realizado por Emerí (2018), obteve como resultado a capacidade dessas duas substâncias de inibir a adesão bacteriana tanto em

poliestireno quanto em células humanas. Esta seria uma ótima opção alternativa para o controle da *S. aureus* (EMERÍ, 2018).

Filmes a base de gelatina e quitosana utilizados por Brazeiro et al (2018) também possuem o objetivo de inibir o desenvolvimento dessa bactéria. Foi relatado que com a utilização destes filmes não houve crescimento de *S. aureus* (BRAZEIRO et al., 2018).

Uma alternativa bastante discutida atualmente é o uso de bacteriófagos líticos, vírus capazes de infectar bactérias. O controle biológico é realizado através da aplicação dirigida de bacteriófagos (ou fagos), que quando entram em contato com bactérias patogênicas específicas, possuem a capacidade de infectá-las e destruí-las (FREITAS et al., 2021).

A ozonioterapia é uma forma de tratamento que mistura oxigênio-ozônio mediante a passagem de oxigênio puro por uma descarga elétrica com alta voltagem e frequência, sendo esse tratamento realizado por um equipamento que produz gás com diferentes concentrações de ozônio. Ao penetrar no organismo, o ozônio melhora a oxigenação, conseqüentemente o metabolismo, o que contribui para a eliminação de compostos tóxicos adquiridos do metabolismo celular e na regulação dos mecanismos de defesa imunológicas, atuando como imunomodulador (FREITAS et al., 2021).

6. CAPÍTULO 3: *S. aureus* e o cenário pandêmico

6.1 CENÁRIO PANDÊMICO

Em 2020, deu-se início a uma pandemia de COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. Nesse período houve uma grande alta de internações prolongadas, cirurgias e falta de equipamentos que auxiliassem tanto na proteção dos profissionais de saúde quanto dos pacientes. Durante a pandemia ocorreu a busca incenssante de medicamentos que fossem eficazes no tratamento de COVID-19, o que gerou um aumento do uso de medicamentos que não são considerados eficazes no tratamento da doença (SILVA; ALVES; NOGUEIRA, 2022).

Especialmente no Brasil, a cultura da automedicação sem orientação médica ou farmacêutica é comum. O indivíduo faz uso de um medicamento sem prescrição médica esperando obter melhora de alguma doença ou sintomas e consequentemente na maioria dos casos tem como resultado o agravamento de doenças e ganho de novos sintomas que o medicamento pode causar. Por conseguinte, esse indivíduo piora seu caso clínico (SILVA; ALVES; NOGUEIRA, 2022).

No início da pandemia, autoridades públicas e médicos incentivaram um tratamento precoce sem efetividade comprovada, o chamado Kit-COVID. Nesse Kit os medicamentos receitados eram: ivermectina, azitromicina, nitazoxanida, hidroxicloroquina, entre outros fármacos. O apoio da comunidade médica e de representantes no governo do Brasil gerou uma alta na procura desses medicamentos, desestabilizando pacientes que necessitavam dessas drogas para doenças específicas como a malária, lúpus e artrite, e como resultado houve uma alta também no uso indiscriminado de antimicrobianos tanto por pessoas enfermas, quanto por pessoas totalmente saudáveis na esperança de que estivessem se prevenindo da doença (FERREIRA, 2021).

Em ambiente nosocomial, os pacientes internados ficam expostos a uma variedade de microrganismos resistentes que podem causar infecções simultâneas às infecções de SARSCoV-2. Essas infecções simultâneas são chamadas de coinfeções. Uma variedade de antibióticos foi prescrita durante a admissão de pacientes com COVID-19 sem a presença de coinfeção bacteriana, com o intuito de prevenir uma coinfeção. Esse feito é de fato considerado um erro já que antibióticos tratam de bactérias e não de vírus. Consequentemente, o uso desses antimicrobianos no tratamento de COVID-19 em pacientes sem coinfeção bacteriana com intuito de eliminar possíveis infecções de bactérias oportunistas, acaba

estimulando o desenvolvimento de resistência antimicrobiana (SILVA; ALVES; NOGUEIRA, 2022).

É primordial em qualquer infecção bacteriana, em que for possível o isolamento do agente, a realização do teste de sensibilidade aos antimicrobianos, técnica simples que raramente é solicitada pelos médicos (ABRANTES; NOGUEIRA, 2021).

A população não se atenta a esse problema do uso indiscriminado porque não é algo que seja notório aos olhos de quem não estuda ou vive essa realidade de perto. O uso dos antimicrobianos no tratamento de COVID-19 e outros vírus e a escolha errada de um antibiótico para o tratamento de bactérias, podem futuramente causar uma nova pandemia de bactérias multirresistentes, com a possibilidade de não existir nenhum medicamento ou tratamento que seja eficaz para estabilizar essa futura pandemia (SILVA; NOGUEIRA, 2022).

6.1.1 Escassez e Infecções

No Brasil, outra problemática em ambiente nosocomial no cenário pandêmico que deve ser posta em pauta, foi a falta de EPI's para que os profissionais de saúde fizessem o manejo dos pacientes de forma protegida. Os EPI's servem como barreira de proteção tanto para o paciente quanto para o profissional de saúde. A partir da quebra dessa barreira o *S. aureus* e outras diversas bactérias podem colonizar os dois grupos como pode também acarretar a infecção de COVID-19 no profissional de saúde (SOARES et al., 2020).

Outro fator que contribuiu e continua contribuindo para a alta de infecções hospitalares, mas que muitas vezes é imprescindível para manutenção da vida é o uso de ventiladores mecânicos. Durante a pandemia, ficavam localizados nas UTI's pacientes com síndromes respiratórias graves causadas por SARS-CoV-2. A partir desse quadro, eram/são utilizados ventiladores mecânicos que auxiliam no processo de respiração do paciente. Em contrapartida, seu uso está associado a 90% dos casos de pneumonias nosocomiais, por conta da aspiração de bactérias que podem colonizar as vias respiratórias dos pacientes. Por conseguinte, é esperado que esses pacientes hospitalizados contraíam algum tipo de coinfeção (ARAÚJO et al., 2021).

Um estudo retrospectivo feito por Cusumano et al. (2020) em dois hospitais de Nova York (EUA), encontrou 42 casos de bacteremia por *S. aureus* entre os 2.679 pacientes com COVID-19, o que seria uma taxa de 1,57% de coinfeção, o que é considerada uma taxa baixa. Entretanto, os escritores alertaram que essa associação neste grupo, demonstrou uma taxa de

mortalidade elevada, já que em 14 dias a taxa foi de 54,8%, aumentando em 30 dias para 66,7% (CUSUMANO et al., 2020; ARAÚJO et al., 2021). Ao longo da pandemia foram feitos diversos estudos sobre infecções hospitalares por bactérias de várias espécies. Esses estudos nos mostram as consequências da falta de cuidado e preparo dos profissionais de saúde tendo como exemplo a alta da taxa de mortalidade por infecções nosocomiais.

6.2 PREVENÇÃO

Essas infecções causadas por *S. aureus* e tantas outras bactérias em ambiente nosocomial podem ser evitadas a partir de condutas de prevenção simples. A higienização das mãos (HM) com água e sabão frequentemente é a medida mais significativa na prevenção de IRAS, já que é um veículo de transmissão. A recomendação é que seja feita a HM antes e após lidar com o paciente. O uso de EPI'S como luvas também é indispensável e reduz a possibilidade de transmissão, porém a possibilidade de infecção não é eliminada. Por conseguinte, a orientação é que seja feita a HM das mãos antes de pôr as luvas e após seu uso (ALVAREZ; LABARCA; SALLES, 2010).

Precauções de contato são necessárias, como por exemplo o isolamento de pacientes colonizados ou infectados em unidades isoladas que é uma ótima opção para evitar que haja a contaminação de outros pacientes. Caso não seja possível o isolamento individual, o isolamento em grupo pode ser considerado (ALVAREZ; LABARCA; SALLES, 2010).

A vigilância ativa da colonização de pacientes é uma opção de prevenção que é adotada em alguns hospitais. O uso de culturas de vigilância ativa (ASC, do inglês, *Active Surveillance Cultures*) representa a triagem de pacientes no momento da internação hospitalar para identificar os portadores de *S. aureus*, seguido de exames periódicos para identificar pacientes que adquiriram infecções por *S. aureus* durante a internação (casos incidentes). Estudos tem mostrado que a aplicação de ASC e de práticas de isolamento tornou possível a diminuição da colonização e infecção dos pacientes. Foi observado também uma alta prevalência de casos de infecções e colonizações em hospitais que não fazem uso de ASC. O custo para adoção desse método preventivo é um pouco elevado porém traz resultados positivos (ALVAREZ; LABARCA; SALLES, 2010).

A cultura de vigilância ativa para profissionais de saúde é uma alternativa para rastrear profissionais colonizados que possam transmitir essa bactéria para seus pacientes. Um empecilho na adoção desse método seria o alto custo para fazer exames recorrentes. O recomendado seria a aplicação de ASC em todo corpo médico porém, em casos de escassez de recursos, esse método poderia ser adotado apenas para profissionais que atuem em áreas de alto risco como UTI's, seções de diálise, unidades de queimados e enfermarias cirúrgicas. A detecção rápida desses profissionais de saúde portadores assintomáticos de *S. aureus* teria um impacto positivo (ALVAREZ; LABARCA; SALLES, 2010).

A terapia de descolonização pode ser definida como a administração tópica de antimicrobianos ou antissépticos, com ou sem terapia antimicrobiana sistêmica, para pessoas colonizadas por cepas de *S. aureus* com o objetivo de erradicar ou suprimir o estado de portador. É uma alternativa de prevenção porque a descolonização previne que outras pessoas sejam colonizadas pela pessoa que está agindo como veículo de transmissão. A terapia de descolonização em junção com os testes de vigilância ativa pode ser uma alternativa com alta taxa de eficácia em ambiente nosocomial, porém é pouco utilizada e ao que tudo indica não existem perspectivas de que esse método seja adotado (ALVAREZ; LABARCA; SALLES, 2010).

A limpeza frequente do ambiente hospitalar é algo totalmente essencial pois, evita a presença de microrganismos indesejáveis no local. Existem estudos que mostram o controle de surtos de cepas resistentes de *S. aureus* a partir da melhora da limpeza e/ou desinfecção do ambiente. As superfícies em ambientes ocupados por pacientes que testaram positivo para colonização ou infecção por *S. aureus* podem contaminar a mão dos profissionais de saúde e até mesmo de visitantes dos pacientes na ausência de contato direto. Foram isoladas cepas encontradas em camas, lençóis, maçanetas, parapeitos das janelas e traçados. Os microrganismos resistentes podem se manter em superfícies do ambiente mesmo após a limpeza da alta hospitalar. Goodman et al. demonstraram que o aumento do volume de desinfetante aplicado em superfícies ambientais e a orientação e treinamento da equipe de serviços de limpeza reduziu os níveis de contaminação ambiental de patógenos multirresistentes como *S. aureus* e tantos outros (GOODMAN et al., 2008; ALVAREZ; LABARCA; SALLES, 2010).

As opções de prevenção citadas acima, podem ser muito úteis para o decréscimo da alta taxa de infecções hospitalares, porém são pouco comentadas. Existem também métodos simples que podem ser usados na prevenção de infecções na comunidade, fora do ambiente hospitalar, como por exemplo: a higienização frequente das mãos, secagem das mãos com

toalhas de papel descartáveis ou ventiladores de ar, manter lesões de pele como espinhas e furúnculos com curativos limpos e secos, limitar o compartilhamento de objetos pessoais, entre diversas outras atitudes simples que podem reduzir a necessidade de internações hospitalares e possíveis evoluções ao óbito (ALVAREZ; LABARCA; SALLES, 2010).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir desta monografia, foi possível realizar uma revisão geral sobre o gênero *Staphylococcus aureus*, e conhecer como essa bactéria atua, principalmente em ambiente nosocomial, vimos também que esse microrganismo possui diferentes fatores de virulência e também mecanismos que favorecem sua resistência em função dos antimicrobianos, aprendemos mais sobre possibilidades de tratamentos, modos de prevenção e a possibilidade de ocorrer problemas de aumento da resistência gerados pelo manejo inadequado no cenário pandêmico.

Fica evidente o quanto essa bactéria é negligenciada pela população e até mesmo por profissionais da área da saúde, muitas vezes por falta de informação. É importante que os mecanismos de resistência sejam compreendidos, e os malefícios que essa bactéria pode trazer para a humanidade sejam mais estudados, para que os técnicos, enfermeiros, médicos e até mesmo os pacientes se atentem às condutas de prevenção e evitem uma futura pandemia de bactérias resistentes. Esta monografia tem como público-alvo todos os profissionais de saúde, para que fiquem atentos e possam se informar sobre o tema, ajudando assim à comunidade científica a frear o desenvolvimento da resistência e da contaminação associadas a essa bactéria.

REFERÊNCIAS

- ABRANTES, J. A.; NOGUEIRA, J. M. R. **Resistência bacteriana aos antimicrobianos: uma revisão das principais espécies envolvidas em processos infecciosos**. RBAC, 2021. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/resistencia-bacteriana-aos-antimicrobianosuma-revisao-das-principais-especies-envolvidas-em-processos-infecciosos/> [Acesso em 16/11/2022].
- ALVAREZ, C.; LABARCA, J.; SALLES, M. **Estratégias de prevenção de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) na América Latina**. BJD. Vol. 14, pp:108-120. 2010.
- ANVISA. **Resistência microbiana mecanismos e impacto clínico - *Staphylococcus aureus***. 2007. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo4/isolsta.htm [Acesso em: 01/10/2022].
- ARAÚJO, L. O. et al. **Coinfecção com *Staphylococcus aureus* como agravante da COVID-19**. UCMC. Vol. 23, n.1, pp: 1-20. Minas Gerais, Brasil. 2021.
- BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**. (Dissertação) Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa. 42f. 2013.
- BRAZEIRO, F. S. G et al. **Atividade antimicrobiana de filmes a base de gelatina e quitosana contra *Staphylococcus aureus***. SIEPE. 2018.
- COSTA, A. L. P; JUNIOR, A. C. S. S. **Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura**. UNIFAP Vol. 7, n. 2, pp: 45-47. Macapá. 2017.

CUSSOLIM, P. A. et al. **Mecanismos de resistência do *Staphylococcus aureus* a antibióticos.** Rev. Faculdades do Saber - ISSN; Brasil, UNIMOGI, pp: 831 – 843. 2021.

DEVLYNNE, Sasha Ondusko. ***Staphylococcus aureus*.** Pediatría em revisão, Vol.39, n.6, pp:287-296. 2018.

CUSUMANO, J. A. et al. ***Staphylococcus aureus* Bacteremia in Patients Infected with COVID-19: A Case Series.** Forum Infectious Diseases, Cary. Vol. 2 pp: 1-19. 2020.

EMERÍ, F. T. A. S. **Atividade antimicrobiana e antibiofilme do cafeato de pentila (C5) e nitrochalcona (NC – E05) em *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina.** (UNICAMP). São Paulo. 2018.

FARMANGUINHOS. **Rifampicina (RMP).** Momento terapêutico, Farmanguinhos/Fiocruz. Pp: 261- 266. 2006.

FERREIRA, I. **“Tratamento precoce” e “kit COVID”: a lamentável história do combate à pandemia no Brasil.** Jornal USP. 2021. Disponível em: <https://jornal.usp.br> [Acesso em: 16/11/2022].

FOSTER, T. J. **Immune Evasion by Staphylococci.** Nat. Rev. Microbiol. Vol.3 (12), pp: 984-958. 2005.

FREITAS, F. A. et al. **Estratégias de evasão de *Staphylococcus aureus* à imunidade inata.** Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer. Vol.9, n.17, pp:1330-1353. Goiânia. 2013.

FREITAS, G. D. et al. **Uso de diferentes métodos no controle do desenvolvimento do *Staphylococcus aureus*: uma revisão de literatura.** Instituto Federal de Ciência e Tecnologia do Ceará, Brasil. Ceará, 2021.

GOODMAN, E. R. et al. **Impact of an environmental cleaning intervention on the presence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *enterococci* on**

surfaces in intensive care unit rooms. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. Vol. 29 n. 7, pp:9593. 2008.

GORDON, R. J; LOWY, F. D. **Phatogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection.** CID, Vol.46, n.S5, pp: S350-S359. 2008.

LEITE, G. B. **Análise de Portadores Assintomáticos de *Staphylococcus aureus* no Hospital Universitário de Brasília.** Brasília, 2008.

LIMA, M. F. P. de et. al. Revista UNINGÁ Review. ***Staphylococcus aureus* e as infecções hospitalares - revisão de literatura.** . Vol.21, n.1, pp.32-39. Minas Gerais 2015.

LUNA, C. M. et. al. **Tratamento de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina na América Latina.** BJID, Vol. 14, n.2, pp. 129-129. 2010.

LUZ, I. S. **Caracterização molecular das toxinas em *Staphylococcus aureus* isolados de leite e queijo de coalho em municípios da Região Agreste de Pernambuco.** Recife, 2008.

MAIA, E. C. P. et al. **Tetraciclina e gliciliclinas: uma visão geral.** Quím. Nova 33 (3). Minas Gerais, 2010.

MIMICA, M. J; BEREZIN, E. N. ***Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina: um problema urgente.** Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. pp. 52-56. São Paulo, 2006

MOURA, J. S. D. et. al. **Fatores de risco associados à infecção e mortalidade por *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina em um hospital de referência para doenças infectocontagiosas de Goiânia - GO, Brasil.** O mundo da saúde. Vol.35, n.1, pp.84-90. São Paulo. 2011.

NOGUEIRA, J. M. R; MIGUEL, L. F. S. Bacteriologia. IN: **Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde,** Vol. 4. Rio de Janeiro. 2009.

OLIVEIRA, J. F. P; CIPULLO, J. P; BURDMANN, E. A. **Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos.** Braz. J. Cardiovasc. Pp: 444-452. 2006.

PEREIRA, A. M. et al. **Quinolonas – bases teóricas, estruturas químicas, farmacologia e mecanismos de ação.** INESUL, Londrina. 2017.

PRÉVOST, G. et al. **Staphylococcal epidermolysis.** Current opinion in infectious diseases. Vol. 16, n.2, pp:71-76. 2003.

RIBEIRO, I. C. O. **Extrato de plantas do Cerrado com eficácia in vitro contra *Staphylococcus spp.* e *Escherichia coli* de bovinos.** UFMG. Minas Gerais. 2015.

ROSSI, C. C; PEREIRA, M. F; deMARVAL, M. G. **Underrated *Staphylococcus* species and their role in antimicrobial resistance spreading.** Genet. Mol. Biol. Vol. 43. 2020.

SANAR. **Macrolídeos: o que são e os mecanismos de ação.** 2019. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/macrolideos> [Acesso em: 15/11/2022].

SANAR. **Resumo de sulfametoxazol-trimetoprima (completo) - Sanarflix.** 2020. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/resumo-de-sulfametoxazol-trimetoprimacompleto-sanarflix> [Acesso em: 15/11/2022].

SANTANA, R. C. **Antibióticos beta-lactâmicos.** Curso Básico de Antimicrobianos. Divisão de MI-CM-FMRP-USP. São Paulo. 2020.

SANTOS, A. L. et.al. ***Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar.** Bras. Patol. Med. Lab. Vol.43, n.6, pp. 413-423. 2007.

SILVA, E. C. B. F. et al. ***Staphylococcus aureus*: aspectos biológicos e patogênicos.** Anais da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco. Vol.52, n.2, pp. 168-172. Recife. 2007.

SILVA, A.C et al. **Resistência antimicrobiana de *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* isolados em carcaças de frangos: resistência a antibióticos e óleos essenciais.** RBAS. Vol. 8, n.1, pp: 95-103. 2018.

SILVA, L. O. P; NOGUEIRA, J. M. R. **Resistência bacteriana: potencial de plantas medicinais como alternativa para antimicrobianos.** Vol. 53, n. 1, pp: 21-27. Rio de janeiro. 2021.

SILVA, L. O. P; ALVES, E. A; NOGUEIRA, J. M. R.. **Consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia de COVID-19.** Brazilian Journal of Development. Vol. 8, n. 2, pp: 10381-10397. Curitiba, Brasil. 2022.

SILVA, L. O. P; NOGUEIRA, J. M. R. **Uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia: o aumento da resistência bacteriana pós-COVID-19.** RBAC. 2022. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/uso-indiscriminado-de-antibioticos-durante-pandemia-aumento-da-resistencia-bacteriana-pos-covid-19/> [Acesso em: 23/11/2022].

SNEATH, P. H. A., MAIR, N. S., SHARPL, M. E., HOLT, J. G. Gram positive cocos. In: **Bergey's Manual os Systematic Bacteriology**, Vol.2. 2.ed. Cap 12, pp. 999-1103. Baltimore: Williams & Wilkins, 1986.

SOARES, S. S. S. et al. **Pandemia de COVID-19 e o uso racional de equipamentos de proteção individual.** Ver. Enferm. UERJ, Rio de Janeiro. 2020.

SOUZA, C. N et al. **Atividade antimicrobiana de plantas medicinais do cerrado mineiro frente a bactérias isoladas de bovinos com mastite.** RUCMC. Vol. 19, n.2. 2017.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia** 4. ed. Biblioteca Biomédica, editora Atheneu. São Paulo. Vol.98, n.20, pp. 175-182. 2004.

TIMMERMAN, C. P. et al. **Indução da liberação do fator de necrose tumoral de monócitos humanos por estafilococos e peptidoglicanos estafilocócicos.** Infect Immun; Vol.61, n.10, pp:4167-4172. 1993.

