

PERFIL DE RESISTÊNCIA DE *Staphylococcus aureus* AOS ANTIMICROBIANOS BETA-LACTÂMICOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Lara Pereira Baptista Faria¹; Mariana Horn da Cruz¹;
Renato da Silva Teixeira¹

¹ Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA, Volta Redonda, RJ

RESUMO

Este estudo realiza uma análise aprofundada do perfil de resistência do *Staphylococcus aureus* aos antimicrobianos beta-lactâmicos, um problema de saúde pública em ascensão. O objetivo principal é investigar os mecanismos predominantes de resistência, incluindo a exploração de novas abordagens farmacológicas e terapias adjuvantes. A metodologia empregada foi uma revisão bibliográfica abrangente, que permitiu a compilação e análise de estudos relevantes no campo. Os resultados indicam que a resistência do *S. aureus* ocorre principalmente devido ao uso inadequado de antibióticos e à venda sem controle. Além disso, foi constatado que a resistência também possui um componente genético, seja por meio de mutação ou transferência de genes. A análise do cenário apresentado é desafiadora, devido às técnicas de biologia molecular utilizadas para detecção. A colaboração interdisciplinar entre microbiologistas, farmacêuticos, médicos e outros profissionais de saúde é essencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e para o monitoramento da eficácia dos tratamentos existentes. Em conclusão, a resistência do *Staphylococcus aureus* aos beta-lactâmicos é um problema significativo que requer uma abordagem coordenada e holística. Através da colaboração entre diversos campos da ciência e da medicina, e com base nas descobertas de pesquisas como as citadas, podemos avançar em direção a soluções eficazes para garantir a segurança dos pacientes no futuro. A conscientização sobre o uso adequado de antibióticos, juntamente com a implementação de medidas de controle para sua venda, é um passo crucial nessa direção.

Palavras-chave: Resistência a Beta-lactamases, Beta-Lactamases, *Staphylococcus aureus*.

RESUMEN

Este estudio realiza un análisis en profundidad del perfil de resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antimicrobianos betalactámicos, un problema de salud pública en aumento. El objetivo principal es investigar los mecanismos predominantes de resistencia, incluida la exploración de nuevos enfoques farmacológicos y terapias adyuvantes. La metodología utilizada fue una revisión bibliográfica integral, que permitió recopilar y analizar estudios relevantes en el campo. Los resultados indican que la resistencia de *S. aureus* se produce principalmente por el uso inadecuado de antibióticos y su venta descontrolada. Además, se encontró que la resistencia también tiene un componente genético, ya sea por mutación o transferencia genética. El análisis del escenario presentado resulta desafiante debido a las técnicas de biología molecular utilizadas para su detección. La colaboración interdisciplinaria entre microbiólogos, farmacéuticos, médicos y otros profesionales de la salud es esencial para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y monitorear la efectividad de los tratamientos existentes. En conclusión, la resistencia de *Staphylococcus aureus* a los betalactámicos es un problema importante que requiere un enfoque coordinado y holístico. A través de la colaboración entre diferentes campos de la ciencia y la medicina, y basándonos en hallazgos de investigaciones como los citados, podemos avanzar hacia soluciones efectivas para garantizar la seguridad del paciente en el futuro. Crear conciencia sobre el uso adecuado de los antibióticos, junto con implementar medidas de control para su venta, es un paso crucial en esta dirección.

Palabras clave: Resistencia a Beta-lactamasas, Beta-Lactamasas, *Staphylococcus aureus*.

ABSTRACT

This study performs an in-depth analysis of the resistance profile of *Staphylococcus aureus* to beta-lactam antimicrobials, a public health problem on the rise. The main objective is to investigate the predominant mechanisms of resistance, including the exploration of new pharmacological approaches and adjuvant therapies. The methodology used was a comprehensive bibliographic review, which allowed the compilation and analysis of relevant studies in the field. The results indicate that *S. aureus* resistance occurs mainly due to the inappropriate use of antibiotics and uncontrolled sales. Furthermore, it was found that resistance also has a genetic component, either through mutation or gene transfer. Analysis of the scenario presented is challenging, due to the molecular biology techniques used for detection. Interdisciplinary collaboration between microbiologists, pharmacists, physicians and other healthcare professionals is essential for developing new therapeutic strategies and monitoring the effectiveness of existing treatments. In conclusion, *Staphylococcus aureus* resistance to beta-lactams is a significant problem that requires a coordinated and holistic approach. Through collaboration between different fields of science and medicine, and based on research findings such as those cited, we can move towards effective solutions to ensure patient safety in the future. Raising awareness about the appropriate use of antibiotics, along with implementing control measures for their sale, is a crucial step in this direction.

Keywords: Resistance to Beta-lactamases, Beta-Lactamases, *Staphylococcus aureus*.



1 INTRODUÇÃO

De acordo com López et al. (2019), o *Staphylococcus aureus* foi descoberto em 1880 pelo cirurgião Alexander Ogston em Aberdeen, na Escócia. É uma bactéria com características morfológicas de cocos gram-positivos, um micro-organismo comensal de grande importância médica, uma vez que é um dos principais patógenos oportunistas, capaz de provocar desde doenças simples até as mais graves em infecções hospitalares e comunitárias.

O *S. aureus* pode causar doenças por invasão direta do tecido e, eventualmente, pela produção de exotoxina. Na invasão tecidual direta, incluem-se infecções cutâneas, como impetigo, celulite e furúnculo, pode provocar também pneumonia, endocardite e artrite infecciosa que são as principais doenças causadas por este micro-organismo. Já as doenças mediadas por toxinas, encontram-se a síndrome do choque tóxico, síndrome da pele escaldada e intoxicação alimentar. Destarte, o tratamento para infecções estafilocócicas, sobretudo por *S. aureus*, é necessário intervenções locais, como drenar abscessos, remover tecido necrosado e corpos estranhos (incluindo acessos intravasculares), além de utilizar antibióticos com base na gravidade da infecção e nos padrões de resistência locais para uma terapia inicial e eficaz.

A priori, o *S. aureus* possui resistência a muitos betalactâmicos, classe de antibióticos mais usada devido ao seu amplo espectro de ação, indicações clínicas e características farmacocinéticas aprimoradas. Nessa classe, incluem-se as carbapenemas, penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos, que se caracterizam pela presença de um anel beta-lactâmico em sua estrutura, responsável pelo mecanismo de ação dessa classe de antibióticos. Sua resistência ocorre por meio da produção de betalactamases pela bactéria, que realiza a quebra do anel beta-lactâmico, inativando a ação desse antimicrobiano, sendo assim, imune a todos os antibióticos beta-lactâmicos. Logo, essa resistência ocorre devido ao uso irracional dos beta-lactâmicos,

seja por utilizá-los em tratamentos inadequados ou pelos pacientes não seguirem corretamente a farmacoterapia. Além disso, contribuem para esse cenário a venda indiscriminada desses fármacos e a escassez de pesquisas com novas metodologias de combate a esses antimicrobianos.

Sendo assim, o objetivo geral deste estudo consiste em analisar, por meio de uma revisão bibliográfica, o perfil de resistência da *Staphylococcus aureus* aos antimicrobianos. Especificamente, objetiva-se investigar os principais mecanismos envolvidos na resistência do *S. aureus* à meticilina incluindo novas abordagens farmacológicas e terapias adjuvantes, a fim de fornecer uma visão abrangente do estado atual das pesquisas e das perspectivas futuras no campo da resistência à meticilina.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 *Staphylococcus aureus*

López et al. (2019) indicam que as *S. aureus* são bactérias gram-positivas, pertencentes à família Staphylococcaceae. Suas células têm formato de cocos e apresentam-se arranjadas em cachos análogos às uvas. São patógenos oportunistas que, muitas vezes, se encontram como comensais, integrados à microbiota normal em sítios anatômicos do corpo humano, como membranas mucosas, pele e glândulas da pele. Entretanto, podem provocar diversas infecções e até mesmo intoxicações alimentares, através da produção de enterotoxinas em condições favoráveis. Assim, a colonização desse patógeno contribui para o aumento de infecções, provendo um reservatório deste. Seus fatores de patogenicidade incluem adesinas e formação de biofilme (Apolinário, 2021). O crescimento bacteriano em superfícies é conhecido como biofilme, que consiste em aglomerados de comunidades bacterianas com fenótipos variados aderindo umas às outras, formando complexas comunidades envolvidas por uma matriz extracelular que se fixa em várias superfícies, sejam bióticas ou abióticas (Madigan et al., 2016).

Além disso, o biofilme possui estrutura tridimensional que promove a aderência do crescimento bacteriano em várias superfícies, essa formação mantém as células unidas, permitindo a “comunicação” entre elas, processo conhecido como “quorum sensing”

(Shi et al., 2014). Aliás, a resistência bacteriana aos antimicrobianos é frequentemente atribuída à dificuldade de penetração no biofilme devido à estrutura polimérica tridimensional da matriz extracelular (Dong et al., 2015).

Os biofilmes têm implicações significativas na medicina, pois dispositivos médicos implantáveis são propensos à colonização por *Staphylococcus aureus*; as infecções decorrentes de seus biofilmes têm sido associadas a dispositivos como próteses valvulares cardíacas, estimuladores cardíacos, lentes de contato e linhas intravasculares (Mccarthy et al., 2015).

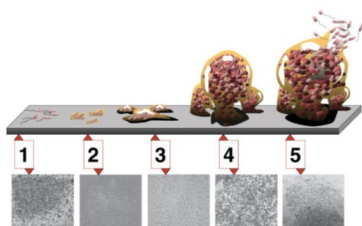


Figura 1: Etapas da formação de biofilme bacteriano sobre superfícies sólidas

(Fonte: Monroe, 2007)

Outrossim, outros fatores como invasinas (proteases, lipases) e toxinas têm sido amplamente estudados. Ademais, as enterotoxinas produzidas pelo *S. aureus* podem estar associadas à gravidade das doenças causadas por este microrganismo, incluindo sua capacidade de provocar intoxicação alimentar (Apolinário, 2021). É evidente que esta bactéria é um dos principais patógenos, com alta ocorrência e morbidade nas infecções que causa.

Segundo Cussolim et al. (2021), o diagnóstico para infecção de bactérias gram-positivas é feito por exame bacterioscópico de esfregaços corados pelo Gram, através do isolamento e identificação dos microorganismos. No bacterioscópico, as células são observadas formando arranjos em cachos ou isoladamente. O isolamento é feito por meios de cultura comuns. Para diferenciar *S. aureus* de outras espécies do gênero, emprega-se testes de detecção do fator clumping e testes de coagulase livre. Além disso, é feita tipagem das amostras dessa bactéria com a finalidade de identificar a origem e disseminação das infecções em casos de surtos epidêmicos de infecções hospitalares. Contudo, a coloração de Gram permite que as bactérias

retenham a cor de acordo com as propriedades químicas e físicas da parede celular. No caso do *Staphylococcus aureus*, que é uma bactéria gram-positiva, retém o cristal violeta devido à presença de uma espessa camada de peptidoglicano em suas paredes celulares, apresentando-se na cor roxa, como pode ser observado na imagem abaixo.

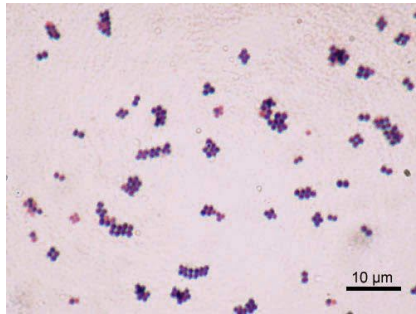


Figura 2: Coloração Gram

(Fonte: Biomedicina em ação, 2015)

2.2 Resistência

Sendo uma das bactérias patogênicas mais importantes, uma vez que atua como agente de amplo espectro, o *Staphylococcus aureus* revela uma grande capacidade de adquirir resistência à maioria dos antibióticos, com ênfase nos beta-lactâmicos (Cussolim et. al., 2021). Ainda de acordo com os autores, a resistência aos antimicrobianos do *S. aureus* é um fenômeno genético, estabelecido pela aquisição de genes de resistência de outras bactérias da mesma espécie ou por outros mecanismos bioquímicos que inibem a ação dos fármacos. Além disso, a resistência pode ser determinada por meio de mutações que ocorrem no microrganismo ao longo de seu processo reprodutivo, surgindo de erros de cópia na sequência de bases que compõem o DNA cromossômico, responsável pelo código genético. Além disso, outra condição que origina a resistência é a transferência dos genes causadores desse fenômeno, caracterizando a resistência transferível. Essa resistência ocorre por meio de mecanismos de transdução, transformação e conjugação, envolvendo genes localizados em plasmídeos e transposons (Tavares, 2000).

Durante a infecção, os mecanismos do *S. aureus* que conferem resistência aos antibióticos, podendo ocorrer de forma isolada ou em conjunto, são a

expressão da bomba de efluxo, responsável pela expulsão do medicamento para fora da célula, a modificação das enzimas de ação - PBL - causadora da resistência à meticilina (MRSA) e a produção de enzimas beta-lactamases, que inibem a ação dos antibióticos beta-lactâmicos, rompendo o anel beta-lactâmico das cefalosporinas e penicilinas (Tavares, 2001).

2.3 Infecções provocadas

Os *Staphylococcus* podem provocar doenças por invasão direta do tecido e, eventualmente, pela produção de exotoxina.

Na invasão tecidual direta, incluem-se:

- a) Infecções cutâneas: impetigo (bolhas rasas e cheias de líquido que se rompem, deixando crostas amarelas)



Figura 3: Infecção cutânea – impetigo

(Fonte: MSD Manual)

- b) Celulite (infecção da pele e dos tecidos debaixo dela, causa dor e vermelhidão)



Figura 4: Celulite

(Fonte: MSD Manual)

- c) Furúnculo



Figura 5: Furúnculo

(Fonte: MSD Manual)

- d) Pneumonia: Pneumonia intra-hospitalar é mais comum, sobretudo a pneumonia associada à ventilação mecânica

- e) Endocardite: principalmente nos usuários de drogas intravenosas e em pacientes que usam próteses valvares
 - f) Osteomielite: ocorre com maior frequência em crianças
 - g) Artrite Infecciosa
- Já as doenças mediadas por toxinas são:
- a) Síndrome do choque tóxico
 - b) Síndrome da pele escaldada estafilocócica:

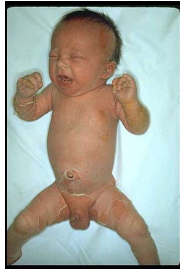


Figura 6: Síndrome da pele escaldada estafilocócica

(Fonte: MSD Manual)

- c) Intoxicação alimentar por estafilococos

2.4 Tratamento

Tratamento das infecções estafilocócicas:

- a) Intervenções locais (como desbridamento e remoção de cateteres)
- b) Escolha de antibióticos com base na gravidade da infecção e nos padrões de resistência locais

Para tratar infecções estafilocócicas, é necessário drenar abscessos, remover tecido necrosado e corpos estranhos (incluindo acessos intravasculares), além de utilizar antibióticos.

A decisão inicial sobre o tipo e a dosagem dos antibióticos depende de:

- a) Localização da infecção
- b) Gravidade da doença
- c) Possibilidade de cepas resistentes

Portanto, é fundamental estar ciente dos padrões de resistência locais para uma terapia inicial eficaz, levando em consideração a real sensibilidade do medicamento. O tratamento de doenças estafilocócicas mediadas por toxinas, como a síndrome do choque tóxico, envolve procedimentos assépticos na área afetada (exploração de feridas cirúrgicas, irrigação, desbridamento), cuidados intensivos (incluindo administração intravenosa de líquidos, vasopressores e

suporte ventilatório), equilíbrio eletrolítico e uso de agentes antimicrobianos. Estudos in vitro apoiam a combinação de um antibiótico IV antiestafilocócico resistente à betalactamase (como nafcilina, oxacilina ou vancomicina) com um inibidor da síntese de proteínas (como clindamicina 900 mg IV a cada 8 horas ou linezolida 600 mg IV a cada 12 horas). Em casos graves, a administração intravenosa de imunoglobulina é benéfica (Msd Manual, 2019).

2.5 A resistência aos antibióticos

As cepas adquiridas na comunidade, geralmente, são sensíveis às penicilinas resistentes à penicilinase (metecilina, oxacilina, nafcilina, cloxacilina, dicloxacilina), cefalosporinas, carbapenens (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem), tetraciclina, macrolídeos, fluoroquinolonas, sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP), gentamicina, vancomicina e teicoplanina (Msd Manual, 2019).

As cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à metecilina (MRSA) tornaram-se comuns, especialmente em ambientes hospitalares. O MRSA é imune a todos os antibióticos betalactâmicos, incluindo cefalosporinas e carbapenens; no entanto, podem ser suscetíveis às cefalosporinas mais recentes ativas contra o SARM, como ceftarolina e ceftobiprol. O MRSA hospitalar frequentemente também é resistente a muitos outros antibióticos, incluindo eritromicina, clindamicina e fluoroquinolonas (Cussolim et. al., 2021).

Além disso, o MRSA associado à comunidade começou a surgir em várias regiões geográficas nos últimos anos, ele, geralmente, é menos resistente a múltiplos medicamentos do que os isolados hospitalares. Embora resistentes à maioria dos betalactâmicos, essas cepas, geralmente, são sensíveis à sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) e tetraciclina (minociclina e doxiciclina) e, frequentemente, são sensíveis à clindamicina, mas pode haver resistência à clindamicina em cepas resistentes à eritromicina (essas cepas são às vezes chamadas de teste D positivo). A vancomicina é eficaz contra a maioria das infecções por MRSA, às vezes com a adição de rifampicina e um aminoglicosídeo para infecções graves específicas (como osteomielite, infecções de próteses articulares ou endocardite de

prótese valvar). Deve-se considerar o uso de um medicamento alternativo (daptomicina, linezolida, tedizolida, dalbavancina, oritavancina, telavancina, tigeciclina, omadaciclina, lefamulina, eravaciclina, delafloxacina, quinupristina/dalfopristina, SMX-TMP, possivelmente ceftarolina) no tratamento de cepas de SARM com uma concentração inibitória mínima (CIM) de vancomicina de $\geq 1,5$ mcg/mL (Msd Manual, 2019; Cussolim et. al., 2021).

Cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina (VRSA; CIM ≥ 16 mcg/mL) e *S. aureus* com suscetibilidade intermediária à vancomicina (VISA; CIM de 4 a 8 mcg/mL) surgiram nos Estados Unidos. Esses organismos exigem o uso de linezolida, tedizolida, quinupristina/dalfopristina, daptomicina, SMX-TMP, delafloxacina, oritavancina ou ceftarolina. Dalbavancina e telavancina são ativos contra VISA, mas têm atividade limitada contra VRSA (Msd Manual, 2019).

Devido ao aumento na incidência de MRSA, o tratamento inicial empírico para infecções estafilocócicas graves (especialmente em ambientes de saúde) deve incluir um medicamento eficaz contra MRSA. Portanto, os medicamentos apropriados incluem:

- a) Para infecções sanguíneas comprovadas ou suspeitas, vancomicina ou linezolida
- b) Para pneumonia, deve-se usar vancomicina, telavancina ou linezolida (porque a daptomicina não é confiável nos pulmões)

3 METODOLOGIA

Este artigo trata-se de uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de aprofundar o conhecimento do tema. Para isso, o levantamento bibliográfico foi realizado na Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico e no livro "Antibióticos e quimioterápicos para o clínico". Os seguintes descritores foram utilizados: Resistência aos Beta-lactâmicos, Beta-Lactamases e *Staphylococcus aureus*. As plataformas utilizadas possuem diferentes mecanismos de busca. Assim, a análise seguiu critérios de elegibilidade previamente determinados. Os critérios de inclusão foram: manuscritos escritos em português e inglês, artigos sobre a temática em questão, artigos com texto

completo disponíveis online e data de publicação nos últimos 15 anos, dando preferência para aqueles publicados nos últimos 5 anos avaliando a relevância dos artigos. Foram mantidos artigos e livros mais antigos que mostrassem fundamentações essenciais para a construção textual.

Foram excluídos artigos que não apresentaram clareza, consistência na qualidade metodológica, constatações e discussões relevantes sobre o assunto. Também foram excluídas amostras de pesquisas ainda não publicadas.

Na elaboração deste trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura sobre o tema proposto: o perfil de resistência do *Staphylococcus aureus* aos antimicrobianos beta-lactâmicos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram identificados 86 artigos relevantes para o tema em questão. Após a aplicação rigorosa dos critérios de inclusão e exclusão, selecionou-se um conjunto final de 22 artigos, que foram utilizados na construção da fundamentação teórica.

Dos 22 artigos analisados, 15 foram escolhidos com base em critérios de relevância, clareza metodológica e contribuição substancial para a discussão sobre a resistência do *Staphylococcus aureus* aos antibióticos beta-lactâmicos. Esses estudos proporcionaram uma análise sistemática das informações disponíveis, destacando aspectos cruciais relacionados à resistência bacteriana.

Os resultados desta análise revelaram padrões preocupantes de resistência do *Staphylococcus aureus*, especialmente frente aos antibióticos beta-lactâmicos. A prevalência de cepas resistentes, como MRSA, em diferentes contextos clínicos e ambientais, ressalta a necessidade urgente de estratégias eficazes de controle e tratamento.

As contribuições dos estudos revisados enfatizam a complexidade da resistência bacteriana, que envolve tanto mecanismos genéticos intrínsecos quanto adaptações adquiridas. Além disso, destacam a importância de abordagens integradas que incluam vigilância epidemiológica, práticas de prescrição responsáveis e desenvolvimento contínuo de novos

antimicrobianos.

No estudo de Brenno (2023), dos 184 artigos analisados no estudo do perfil e evolução de resistência à betalactâmicos, 67 (36,4%) deles apresentaram-se como MRSA e puderam ser subdivididos pela tipagem de SCCmec (*Staphylococcal Cassette Chromosome mec*) em *Staphylococcus aureus* (Brenno, 2023).

No estudo da presença do MRSA em alimentos de origem animal (Cerqueira; Almeida, 2013), elucidou a possibilidade da colonização ter ocorrido durante a produção, manipulação e/ou consumo. Quando ocorre a ingestão desse alimento contaminado por imunossuprimidos em geral, inicialmente causa intoxicação alimentar e, quando não tratadas, podem evoluir para sepse severa e morte.

A análise dos diferentes fenótipos e genéticas entre as infecções hospitalares e comunitárias revelou um perfil de resistência aumentado para diferentes antimicrobianos. Outro ponto é que as infecções de pele são prevalentes e devem ser consideradas em todos os casos, visto que são as que tem falha terapêutica e levam ao aumento da resistência aos betalactâmicos (Cerqueira; Almeida, 2013).

Embora seja uma bactéria presente na microbiota humana, o *Staphylococcus aureus* é um patógeno oportunista de extrema importância, causador de infecções comunitárias e hospitalares. Sua resistência aos antibióticos betalactâmicos, uma classe que possui amplo espectro de ação e é comumente utilizada, ocorre, principalmente, devido ao seu uso inadequado e à venda sem controle. Além disso, foi constatado que a resistência também possui um componente genético, seja por meio de mutação ou transferência de genes (Cerqueira; Almeida, 2013).

Para controlar essa resistência e, conseqüentemente, melhorar o prognóstico dos pacientes, é necessário conscientizar a população sobre o uso apropriado desses medicamentos e implementar medidas de controle para sua venda. Nesse sentido, Cristaldo et al. (2021) destacam as conseqüências do uso inadequado de antibióticos e sua relação com a resistência bacteriana.

A análise do cenário apresentado é desafiadora, por conta das técnicas de biologia molecular utilizadas para detecção (Brenno, 2023), e a cada nova resistência

criada, um medicamento é retirado da possibilidade de uso terapêutico existente, diminuindo as chances de cura e, conseqüentemente, de vida. Nesse contexto, Ballesté et al. (2019) abordam a resistência de *S. aureus* contra cefalosporinas na sepse neonatal e puerperal, enquanto Botelho et al. (2022) examinam a prevalência e o perfil de resistência aos antimicrobianos de *S. aureus* em hospitais do Brasil.

Adicionalmente, é imperativo considerar o impacto ambiental do descarte inadequado de antibióticos, que pode contribuir para a seleção de cepas resistentes no ambiente, ampliando ainda mais o desafio da resistência antimicrobiana (RAM) (Apolinário, 2021). A educação em saúde, aliada a políticas públicas efetivas, pode desempenhar um papel significativo na mitigação desse problema.

A colaboração interdisciplinar entre microbiologistas, farmacêuticos, médicos e outros profissionais de saúde é essencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e para o monitoramento da eficácia dos tratamentos existentes (Cussolim et al., 2021). A pesquisa contínua para o desenvolvimento de novos antibióticos e alternativas terapêuticas, como bacteriófagos e terapia com anticorpos, também se faz necessária diante da crescente ameaça de resistência aos antimicrobianos (Jenul & Horswill, 2019).

Em suma, a resistência do *Staphylococcus aureus* aos betalactâmicos é um problema multifacetado que exige uma abordagem holística e coordenada para garantir a eficácia dos tratamentos e a segurança dos pacientes no futuro. Tavares (2020) fornece uma visão bem elaborada sobre a resistência dos estafilococos, destacando os mecanismos genéticos e bioquímicos envolvidos. Este trabalho ressalta a importância de entender a genética da resistência para desenvolver estratégias eficazes de tratamento.

O trabalho de Dong et al. (2015) discute a distribuição e inibição de lipossomos em biofilmes de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, destacando o papel potencial dos lipossomos na mitigação da formação de biofilmes e, conseqüentemente, na resistência bacteriana.

Por outro lado, Dufour, Leung e Lévesque (2010) exploram a estrutura, função e resistência

antimicrobiana do biofilme bacteriano, fornecendo uma visão mais ampla da complexidade e das implicações da formação de biofilmes na resistência bacteriana. Este conceito é ainda mais enfatizado no trabalho de Brenno et al. (2023), que discute o perfil e a evolução da resistência do *Staphylococcus aureus* aos antibióticos β -lactâmicos e à vancomicina, com foco em amostras isoladas de hemoculturas.

Além disso, Cerqueira e Almeida (2023) realizam uma revisão sistemática sobre a presença do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) em alimentos de origem animal, destacando a importância da vigilância e do controle na indústria alimentícia para prevenir a propagação de bactérias resistentes.

Cristaldo, Souza Irmão e Mutuo (2021) abordam as consequências do uso inadequado de antibióticos e sua relação com a resistência bacteriana, reforçando a necessidade de uso responsável de antibióticos para combater a crescente ameaça da resistência bacteriana.

Apolinário (2021) contribui para a discussão com uma análise das características, classificação e patogenicidade do *S. aureus*. Este estudo destaca a necessidade de uma compreensão abrangente do organismo para combater efetivamente sua resistência aos antibióticos. A patogenicidade do *S. aureus* é um fator crucial a ser considerado ao desenvolver novas abordagens terapêuticas.

Cussolim et al. (2021) esclarecem os mecanismos de resistência do *S. aureus* a antibióticos, fornecendo uma visão detalhada dos processos bioquímicos que permitem ao *S. aureus* resistir aos tratamentos existentes. Este trabalho sublinha a necessidade de pesquisa contínua para acompanhar a evolução da resistência do *S. aureus*.

A tese de Marques (2016) foca na expressão gênica na formação do biofilme e resistência aos beta-lactâmicos em isolados de *Staphylococcus aureus* provenientes de leite mastítico bovino. Este estudo destaca a importância da genética na formação de biofilmes, que são comunidades de bactérias que se aderem a uma superfície e são envolvidas por uma matriz de substâncias poliméricas extracelulares, tornando-as mais resistentes aos antibióticos.

Por outro lado, o artigo de McCarthy et al. (2015) discute a resistência à meticilina e o fenótipo de biofilme em *Staphylococcus aureus*. Este estudo sugere que a resistência à meticilina, um tipo de antibiótico beta-lactâmico, está intimamente ligada à capacidade do *Staphylococcus aureus* de formar biofilmes. Além disso, o artigo de Men et al. (2016) realiza uma revisão sistemática e meta-análise da associação entre a razão AUC₀₋₂₄/MIC de vancomicina e sua eficácia clínica, enquanto o artigo de Shi et al. (2014) discute a eficácia da combinação de vancomicina e fosfomicina contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina em biofilmes in vivo. Ambos os estudos destacam a importância de explorar novas estratégias para combater a resistência do *Staphylococcus aureus* aos antibióticos, seja através da otimização do uso de antibióticos existentes, como a vancomicina, ou através da combinação de diferentes antibióticos para aumentar a eficácia do tratamento.

A resistência do *Staphylococcus aureus* aos antibióticos beta-lactâmicos é um problema significativo que requer uma abordagem coordenada e holística. Através da colaboração entre diversos campos da ciência e da medicina, e com base nas descobertas de pesquisas como as citadas, podemos avançar em direção a soluções eficazes para garantir a segurança dos pacientes no futuro. A análise dos artigos selecionados, demonstra que é necessária a conscientização sobre o uso adequado de antibióticos, assim como a implementação de medidas de controle para sua venda.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através deste estudo, foi possível realizar uma análise abrangente sobre o perfil de resistência do *Staphylococcus aureus* aos antimicrobianos beta-lactâmicos, com foco especial na resistência à meticilina. Os resultados da revisão bibliográfica indicam que o *S. aureus* é um patógeno de significativa importância médica, capaz de causar uma ampla gama de infecções, desde cutâneas até sistêmicas, e que sua capacidade de resistir aos antibióticos representa um desafio crescente para o tratamento eficaz dessas infecções. Os principais mecanismos de resistência

identificados incluem a produção de beta-lactamases, alterações nas proteínas ligadoras de penicilina e a expressão da bomba de efluxo, agravados pelo uso inadequado de antibióticos, tanto em termos de prescrição médica quanto de adesão ao tratamento por parte dos pacientes, contribuindo para a seleção de cepas resistentes. As novas abordagens farmacológicas e terapias adjuvantes investigadas mostram-se promissoras no combate à resistência do *S. aureus*. A utilização de combinações de fármacos, o desenvolvimento de novos antibióticos e o uso de terapias não farmacológicas, como fagos e peptídeos antimicrobianos, são estratégias que podem ser eficazes na superação da resistência.

Contudo, é imperativo que haja um esforço contínuo na pesquisa e desenvolvimento de novas metodologias de tratamento, bem como políticas de controle de infecção e uso racional de antimicrobianos, para mitigar a disseminação da resistência do *S. aureus* e garantir a eficácia dos tratamentos disponíveis. Em suma, este estudo destaca a importância de uma abordagem multifacetada para enfrentar a resistência à meticilina, envolvendo não apenas avanços científicos e tecnológicos, mas também a conscientização e educação de profissionais de saúde e pacientes, além de perspectivas futuras promissoras para o campo da resistência à meticilina, desde que haja uma colaboração global e interdisciplinar para enfrentar esse desafio de saúde pública.

REFERÊNCIAS

APOLINÁRIO, J. M. DOS S. DA S. CARACTERÍSTICAS CLASSIFICAÇÃO E PATOGENICIDADE DO *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 2, p. 54–54, 14 jun. 2021.

BALLESTÉ LÓPEZ, IRKA et al. Resistencia de *Staphylococcus aureus* frente a cefalosporinas en la sepsis neonatal y puerperal. **Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología**, v. 45, n. 1, p. 1–13, 2019.

BIOMEDICINA EM AÇÃO. ***Staphylococcus aureus*: características, identificação e resistência a antibióticos.** Disponível em:

<<http://www.biomedicinaemacao.com.br/2015/02/staphylococcus-aureus-caracteristicas.html>>. Acesso em: 20 maio. 2023.

BOSCARIOL, R.; OUCHI, J.; PEREIRA, G. **PRODUÇÃO DE BIOFILME POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/002_produ%C3%A7%C3%A3o_biofilme_staphylococcus_aureus.pdf>. Acesso em: 12 out. 2023.

BÔTELHO, Evillyn Xavier et al. Prevalência e perfil de resistência aos antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* em hospitais do Brasil: uma revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, p. e2711628744-e2711628744, 2022.

BRENNO, G. DE L. **Perfil e evolução de resistência à β -lactâmicos e à vancomicina em *Staphylococcus aureus* isolados de hemoculturas**. Universidade Estadual Paulista - UNESP: [s.n.]. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/92ac0669-bc2f-4fb2-b920-aaea2721e251/content>>. Acesso em: 12 out. 2023.

CERQUEIRA, E. S.; ALMEIDA, R. C. DE C. **Vista do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) em alimentos de origem animal: uma revisão sistemática**. Disponível em: <<https://periodicos.saude.sp.gov.br/RIAL/article/view/32928/31759>>. Acesso em: 12 out. 2023.

CRISTALDO, Yasmim Cabral; IRMÃO, Mariana Ojeda Souza; MATUO, Renata. O uso indiscriminado de antibióticos e sua relação com a resistência bacteriana. In: **TÓPICOS ESPECIAIS EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: TEORIA, MÉTODOS E PRÁTICAS, 5**. [S.I.]: AYA Editora, 2024. Disponível em: <https://ayaeditora.com.br/wp-content/uploads/Livros/L156C10.pdf>. Acesso em: 04 maio 2024.

CUSSOLIM, P. A. et al. Mecanismos de resistência do *staphylococcus aureus* a antibióticos. **Revista**

Faculdades do Saber, v. 6, n. 12, p. 831–843, 10 jan. 2021.

DONG, D. et al. Distribution and Inhibition of Liposomes on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p. e0131806, 30 jun. 2015.

DUFOUR, D.; LEUNG, V.; LÉVESQUE, C. M. Bacterial biofilm: structure, function, and antimicrobial resistance. **Endodontic Topics**, v. 22, n. 1, p. 2–16, mar. 2010.

GELATTI, L. C. et al. *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 5, p. 501–506, 1 out. 2009.

JENUL, Christian; HORSWILL, Alexander R. Regulation of *Staphylococcus aureus* virulence. **Microbiology spectrum**, v. 7, n. 2, p. 10.1128/microbiolspec. gpp3-0031-2018, 2019.

MADIGAN, M. T. et al. **Microbiologia de Brock** . 14. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2016.

MARQUES, V. F. **Expressão gênica na formação do biofilme e resistência aos beta-lactâmicos em isolados de *staphylococcus aureus* provenientes de leite mastítico bovino** .2016 Graduate Thesis—Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ): [s.n.].

MCCARTHY, H. et al. Methicillin resistance and the biofilm phenotype in *Staphylococcus aureus*. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 5, 28 jan. 2015.

MEN, P. et al. Association between the AUC₀₋₂₄/MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS ONE**, v. 11, n. 1, p. e0146224, 5 jan. 2016.

MONROE, D. Looking for Chinks in the Armor of Bacterial Biofilms. **PLoS Biology**, v. 5, n. 11, p. e307, 13 nov. 2007.

MSD MANUAL. **Infecções estafilocócicas**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/cocos-gram-positivos/infec%C3%A7%C3%B5es-estafiloc%C3%B3cicas>>. Acesso em: 10 out. 2023.

MSD MANUAL. **Celulite**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbi-os-da-pele/infec%C3%A7%C3%B5es-bacterianas-da-pele/celulite>>. Acesso em: 10 out. 2023.

SHI, J. et al. Efficacy of Combined Vancomycin and Fosfomycin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Biofilms In Vivo. **PLoS ONE**, v. 9, n. 12, p. e113133, 31 dez. 2014.

TAVARES, W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 3, p. 281–301, jun. 2000.