REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

RESPOSTA IMUNOLÓGICA A *Staphiloccocus aureus* E SUA RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS

Geovanna Gonçalves Guimarães[1]; Gabriel Capella Machado[2]*

[1] Graduada em Biomedicina, Faculdades Integradas de Três Lagoas – AEMS; [2] Doutor em Ciências Biológicas (Genética) – UNESP, docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas/AEMS.
* autor correspondente: gcapellamachado@hotmail.com

RESUMO
Staphylococcus aureus é uma bactéria comum na pele e trato respiratório superior de pessoas saudáveis. Entretanto, este mesmo microrganismo pode causar uma variedade de patologias, desde infecções cutâneas simples, como espinhas, até condições graves como septicemia ou pneumonia. A capacidade patogênica do *S. aureus* tem relação com a produção de toxinas e fatores de virulência. A resposta imunológica do hospedeiro contra essa bactéria envolve mecanismos inatos, que agem de forma inespecífica e é composto por barreiras físicas, células fagocitárias e proteínas antimicrobianas; e mecanismos adaptativos, que apresenta especificidade ao patógeno e conta com a ação de linfócitos B e T, responsáveis respectivamente pela produção de anticorpos e pela coordenação de respostas celulares. *S. aureus* é um dos maiores desafios na medicina, pois desenvolveu resistência por meio de multações genéticas como resposta a pressão seletiva do ambiente. Isso inclui as cepas de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina) e VRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina), uma das cepas mais preocupantes, sendo capaz de produzir a proteína PBP2a e sintetizar peptidoglicano mesmo na presença de meticilina ou vancomicina. Como consequência, *S. aureus* consegue evadir o sistema imune e alguns antimicrobianos disponíveis. A compreensão do mecanismo imunológico e de resistência aos antibióticos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas eficazes contra infecções por *S. aureus*.

PALAVRAS-CHAVES: infecções bacterianas; imunidade celular; antibióticos; resistência microbiana; MRSA.

1 INTRODUÇÃO

Staphylococcus aureus é uma bactéria Gram-positiva comumente encontrada na microbiota da pele e no trato respiratório superior de pessoas saudáveis. No entanto, essa mesma bactéria pode gerar uma variedade de doenças, desde infecções cutâneas simples, como espinhas e furúnculos, até infecções graves, como pneumonia, meningite, endocardite, síndrome do choque tóxico, septicemia entre outras (TAYLOR; UNAKAL, 2017).

A capacidade de *S. aureus* de causar infecções é atribuída a uma combinação na produção de toxinas esfoliativas, citolíticas e enterotoxinas capazes de destruir membranas celulares e consequentemente provocar efeitos graves ou fatais (OLIVEIRA; BORGES; SIMÕES, 2018). Existem também os numerosos fatores de virulência que facilitam a colonização e a invasão de

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

tecidos hospedeiros, e aumentam sua capacidade de causar uma infecção (AHMAD-MANSOUR et al., 2021).

Qualquer infecção causada por um agente patológico gera uma resposta imunológica extremamente organizada e complexa que pode ser dividida em inata e adaptativa (ABBAS, 2007). A resposta inata corresponde à primeira linha de defesa, é inespecífica e ocorre igualmente diante de qualquer contato por um patógeno ou corpo estranho ao organismo. É composta por barreiras físicas, como a pele e as mucosas, que impedem a entrada de microrganismos, e barreiras químicas, como as defensinas, catelecidinas e lisozimas, esta última está envolvida na hidrólise de peptídeoglicanos da parede celular de bactérias Gram-positivas. A imunidade inata compreende ainda células especializadas, como os macrófagos e os neutrófilos, que atuam na fagocitose e na destruição de bactérias, além das células *natural killer*, com atividade citotóxica. O sistema complemento está envolvido na opsonização, neutralização e destruição dos patógenos (LEVINSON, 2016).

Já a resposta imune adaptativa ou adquirida é caracterizada pela especificidade e pela memória imunológica, o que significa que é capaz de reconhecer e responder de forma mais eficiente a infecções bacterianas específicas após um primeiro encontro com o patógeno. As células do sistema imunológico adaptativo são os linfócitos B e T, que produzem anticorpos e coordenam respostas imunes específicas, respectivamente. Este sistema de defesa pode se dividir em imunidade humoral, mediada pelos linfócitos B e pelos anticorpos, que atuam principalmente contra bactérias extracelulares, e a imunidade celular, mediada pelos linfócitos T. Estes podem ser divididos em (i) citotóxicos responsáveis por reconhecer células com antígenos estranhos e provocar sua lise e (ii) linfócitos T auxiliares (ou T helper) que ajudam as células B na ativação e produção de anticorpos. Esses sistemas trabalham em conjunto para proteger o organismo contra infecções bacterianas, garantindo a sua saúde e sobrevivência (DELVES, 2021).

Inicialmente, em meados de 1930, com o uso da sulfanilamida, um quimioterápico com propriedades bacteriostáticas, descoberta por Gerard Domagk (1932), acreditava-se que as doenças infecciosas seriam erradicadas. Porém, no final dessa década, surgem as primeiras cepas de *S. aureus* resistentes a esse medicamento. Desde então, essa bactéria tem sido a causa de várias infecções, mesmo com a produção de novos antimicrobianos (SANTOS et al., 2007).

A resistência aos antimicrobianos em *S. aureus* ocorre devido a alguns mecanismos como mudanças no sítio de ligação do antibiótico por mutações genéticas em bases individuais do DNA bacteteriano ou aquisição de genes. Plasmídeos e transposons são importantes para esse último mecanismo pois ao sofrer mutações, o material genético alterado pode ser transferido para outras bactérias (RODRIGUEZ-NORIEGA et al., 2014). Embora o *S. aureus* seja suscetível a vários antibióticos eficazes contra bactérias Gram-positivas, como penicilinas, cefalosporinas, eritromicinas, aminoglicosídeos, tetraciclinas e cloranfenicol, é conhecido por sua capacidade de desenvolver resistência a todos esses medicamentos (CUSSOLIM et al., 2021).

Uma das cepas de *S. aureus* mais conhecidas e preocupantes são as resistentes à meticilina (MRSA). Esse antibiótico pertence ao grupo das penicilinas, que bloqueiam a síntese do peptideoglicano, um importante componente de parede celular. A resistência à meticilina é conferida pela proteína PBP2a (proteína de ligação à penicilina 2a), que confere a MRSA a capacidade

de sintetizar peptideoglicano mesmo na presença desse antibiótico (STRYJEWSKI; COREY, 2014).

O objetivo deste trabalho é descrever a interação entre o sistema imune e *Staphylococcus aureus*, os mecanismos imunológicos envolvidos na defesa contra a bactéria e os mecanismos envolvidos na resistência bacteriana.

A escrita do trabalho se baseou em uma revisão bibliográfica narrativa, com método de pesquisa fundamentado em livros didáticos, trabalhos acadêmicos e artigos científicos nacionais e internacionais já publicados encontrados em meios eletrônicos, tais como *U.S. National Library of Medicine* (PubMed), Google acadêmico, *Scientific Eletronic Library Online* (Scielo) e *Science Direct*. Priorizaram-se materiais recentes, com data de publicação entre os anos de 2010 e 2024, porém trabalhos com conteúdo de grande importância publicados anteriormente também foram selecionados para dar relevância ao tema.

2 CARACTERIZAÇÃO DA *S. aureus*

Staphylococcus aureus é uma bactéria morfologicamente esférica com um diâmetro que varia entre 0,5-1,5 µm. Pertencente ao grupo das Gram-positivas e pode ser observada agrupadas aos pares, isoladas e principalmente como cachos de uvas no microscópio. A estrutura celular de *S. aureus* é composta pela parede celular, uma camada expessa de peptidoglicano, e também uma cápsula polissacarídica (CERVANTES-GARCÍA; GARCÍA-GONZÁLEZ; SALAZAR-SCHETTINO, 2014).

As espécies de *Staphylococcus* podem ser divididas em dois grupos com base na presença ou ausência da enzima coagulase. *S. aureus* em particular, expressam essa enzima e são chamadas de coagulase-positivas. As que não a produzem, são conhecidas como estafilococos coagulase-negativa, como *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* e *S. saprophyticus* (APOLINÁRIO, 2021).

Cerca de 30-50% da população humana apresenta esse microrganismo em sua microbiota normal, cuja maior colonização se encontra na superfície da mucosa nasofaríngea. Diferentes espécies e cepas de Staphylococcus podem habitar de forma transitória ou permanente nosso organismo, sem causar danos ao hospedeiro. No entanto, uma vez que o sistema imune se encontra enfraquecido, estes patógenos podem proliferar de maneira oportunista e estimular uma resposta inflamatória vigorosa (VIANELLO, 2006).

As espécies de *Staphylococcus* também apresentam grande resistência e são capazes de sobreviver em ambientes secos, com variação grande de pH de 4,2-9,3 e temperaturas entre 6-48°C, além de suportarem concentrações de NaCℓ de até 25%. Em condições normais, este patógeno se desenvolve em pH de 7,0-7,5 e temperatura de 37 °C, o que favorece a invasão no hospedeiro (ALTERTHUM; RÁCZ, 2015).

3 MECANISMOS DE PATOGENICIDADE

A análise da infecção por *S. aureus* revela que o patógeno inicialmente adere-se à pele ou à mucosa do hospedeiro, e em seguida rompe as barreiras celulares do tecido. Após a invasão, este patógeno utiliza uma série de toxinas e fatores de virulência para sobreviver e se desenvolver, assim como estratégias que podem inibir a opsonização e fagocitose de células do sistema imune (IWATSUKI, et al, 2006). Além disso, é importante ressaltar a produção de enzimas. Estes patógenos também produzem enzimas como coagulase e estafiloquinase. Estas formam um coágulo que posteriormente

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

é dissolvido e liberam as bactérias nos tecidos. Para atravessar a superfície epitelial, também é produzido proteases (hialuronidase e colagenase) responsáveis por degradar a matriz extra celular e assim invadir tecidos mais profundos (VELÁZQUEZ-MEZA, 2005).

3.1 Toxinas relacionadas a *S. aureus*

Dentre as toxinas que a *S. aureus* produz, incluem-se as (i) esfoliativas, responsáveis por quebrar as pontes intercelulares no estrato granuloso da epiderme; (ii) citolíticas que causam lise na membrana celular; (iii) enterotoxinas que causam resistência à hidrólise bacteriana por enzimas gástricas (OLIVEIRA; BORGES; SIMÕES, 2018).

As toxinas esfoliativas contribuem para que o microrganismo tenha facilidade de invadir tecidos, pois causam poros na membrana celular e levam à lise celular. As toxinas esfoliativa A (ETA) e a esfoliativa B (ETB) são responsáveis pela síndrome da pele escaldada estafilocócica. Elas clivam proteínas na epiderme, separam as camadas da pele e causam bolhas e descamação (BUKOWSKI; WLADYKA; DUBIN, 2010). Existem também cerca de cinco toxinas citolíticas produzidas por *S. aureus*. As hemolisinas alfa, beta, delta e gama são capazes de destruir a membrana celular, enquanto a toxina leucocidina Panton-Valentine (PVL) é capaz de destruir neutrófilos, além de causar infecções cutâneas graves (OTTO, 2014; SPAAN et al., 2013).

As enterotoxinas são responsáveis por intoxicações alimentares e tem como exemplo a enterotoxina A (SEA), que resistem ao calor e podem provocar vômitos e diarreia ao serem ingeridas devido à sua ação no trato gastrointestinal (JACQUES-ANTOINE; MARIE-LAURE; SYLVIANE, 2012).

Por último, *S. aureus* produz também uma toxina que pode atuar como um superantígeno, conhecida como toxina da síndrome do choque tóxico (TSST-1). Esta pode provocar uma resposta inflamatória sistêmica massiva e levar à síndrome do choque tóxico. Isso ocorre devido a uma grande quantidade de células T ativadas, que liberam citocinas em níveis exacerbados e resulta em febre alta, erupção cutânea, hipotensão e falência múltipla de órgãos (WILSON et al., 2011).

3.2 Fatores de virulência relacionados a *S. aureus*

Muitos microrganismos patogênicos apresentam diferentes graus de virulência que determinam a gravidade de doenças causadas por eles. A capacidade de um patógeno de provocar a doença é conferida pelos fatores de virulência. Os principais fatores apresentados por *S. aureus* são (i) a cápsula; (ii) o peptidioglicano; (iii) a proteína A; e (iv) o ácido teóico (VERONESI; FOCACCIA, 2015).

A cápsula de *S. aureus* é formada por polissacarídeos e é o principal mecanismo de evasão ao sistema imune, pois ajuda a bactéria a evitar a fagocitose por células do sistema imunológico inato, permitindo a sobrevivência e proliferação no hospedeiro (ACOSTA, et al, 2017).

O peptidoglicano é uma macromolécula composta por longas cadeias de glicano entrelaçadas com cadeias de peptídeo. Este componente é o mais abundante na parede celular de Gram-positivas e garante maior rigidez à mesma, porém se exposta, estimula a resposta inflamatória pela produção de IL-1 e ativação do sistema complemento (LOWY, 1998).

A proteína A é um componente presente na superfície da parede celular do *S. aureus*. Sua principal função é evadir a resposta imunológica. Uma vez que o patógeno invade o tecido do hospedeiro, a proteína A se liga ao fragmento Fc dos anticorpos IgG. Isso inverte a orientação normal dos anticorpos na superfície bacteriana, e

impede que a porção Fab (que reconhece antígenos) se ligue à superfície da célula bacteriana. Como resultado, a opsonização fica prejudicada e os fagócitos não são capazes de reconhecer e fagocitar efetivamente a bactéria coberta pelos anticorpos invertidos (FALUGI et al., 2013).

O ácido teóico é composto por polímeros que contém fosfato e são ligados à camada de peptídeoglicano da bactéria. Esses acídos facilitam a aderência do patógeno às células do hospedeiro e a outras superfícies (KNOX; WICKEN, 1973).

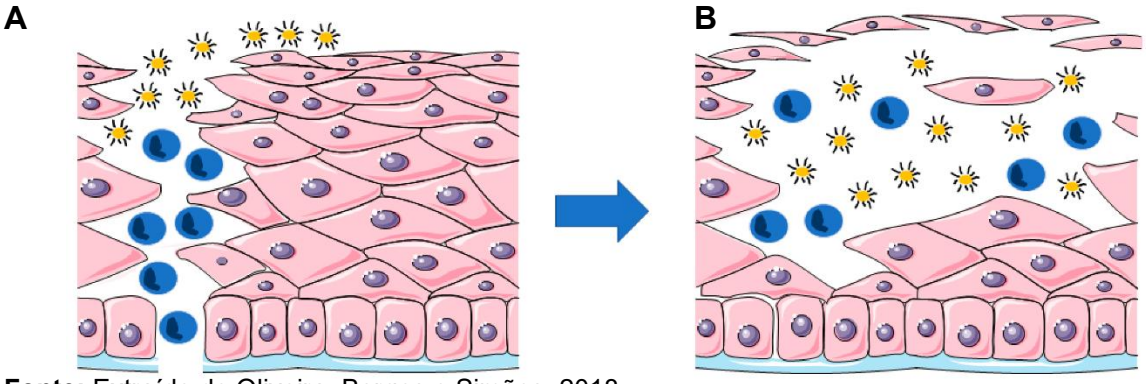
4 DOENÇAS ASSOCIADAS A *S. aureus*

Apesar de *S. aureus* estar presente na flora normal, principalmente do organismo humano, esse microrganismo também é considerado altamente perigoso, pois é a causa de diversas infecções. As doenças causadas por *S. aureus* podem ser classificadas de acordo com o tipo de infecção que provocam, tais como infecções cutâneas e de tecidos moles, infecções sistêmicas e relacionadas a quadros tóxicos (BAMBERGER; BOYD, 2005).

As infecções cutâneas ou superficiais são formadas a partir de lesões abertas ou quando há hipofunção da imunidade. Uma vez que a barreira cutânea se apresenta vulnerável, esses patógenos podem provoar lesões como (i) foliculite (infecção dos folículos pilosos que pode se manifestar como pequenas pústulas ou bolhas na pele); (ii) furúnculo (infecção mais profunda do folículo piloso que resulta em lesão dolorosa e purulenta) e (iii) carbúnculo (infecção e fusão de vários folículos pilosos vizinhos com posterior formação de um carbúnculo, uma massa maior e mais dolorosa) (DA SILVA, 2023; KI, 2008). Além disso, existem também lesões vesiculares como o impetigo, uma infecção cutânea superficial altamente contagiosa que afeta principalmente crianças. Caracteriza-se por vesículas e pústulas que se rompem e formam crostas amareladas (PÔRTO; LYON, 2017).

As infecções sistêmicas se iniciam quando há presença dessas bactérias na corrente sanguínea. Pode ocorrer devido ao uso de cateter, ou infeções cutâneas severas. Devido à bacteremia, o patógeno pode se dissipar em diferentes tecidos e provocar condições como, endocardite (inflamação no endocárdio) e osteomielite (inflamação nos ossos) (TONG et al., 2015).

Figura 1. Representação da invasão bacteriana e formação de bolhas. A. Início da invasão bacteriana. *S. aureus* (em amarelo) se aderem ao epitélio e produzem toxinas esfoliativas (em azul) que clivam a adesão celular da epiderme do hospedeiro. B. Infecção estabelecida. Descamação e formação de bolhas.



Fonte: Extraído de Oliveira, Borges e Simões, 2018.

As toxinas da *S. aureus* também podem provocar doenças que

desencadeiam respostas inflamatórias severas e danos teciduais extensivos. A mais preocupante e conhecida é a síndrome do choque tóxico (STC) provocada pelo superantígeno TSST-1. A SCT pode ocorrer em diversas situações, como o uso de tampões superabsorventes, infecções pós-cirúrgicas e outras infecções localizadas (DA COSTA et al., 2024).A síndrome da pele escaldada estafilocócica (SPEE) é outra condição grave causada por toxinas exfoliativas produzidas por cepas de *S. aureus*. A Figura 1 mostra como essas toxinas causam a clivagem da camada epidérmica da pele e formam bolhas e promovem descamação semelhantes a queimaduras de segundo grau. A SPEE é mais comum em recém-nascidos e crianças pequenas, mas pode ocorrer em adultos imunocomprometidos (MELISH; GLASGOW, 1971).

5 RESPOSTA IMUNE DO HOSPEDEIRO

O mecanismo de defesa do hospedeiro contra *S. aureus* se dá pela ação complexa da resposta imunológica, que é dividida em resposta imune inata e adaptativa. Quando o patógeno ultrapassa as barreiras físicas e químicas do corpo, como a pele, as mucosas e compostos a elas associados, a resposta imune é ativada. Ainda na primeira linha de defesa, a pele produz ácidos graxos e substâncias antimicrobianas que inibem o crescimento bacteriano. As mucosas, por sua vez, produzem muco, que pode aprisionar microrganismos e facilitar sua remoção (ABBAS, 2012).

Uma vez que *S. aureus* ultrapassa essas barreiras, células imunes inatas, como os fagócitos polimorfonucleares (neutrófilos) e mononucleares (macrófagos e monócitos) além de células dendríticas e *natural killer*, reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) presentes na superfície de *S. aureus*, como o ácido lipoteóico (LTA). Essas células utilizam receptores de reconhecimento padrão (PRRs) como *toll-like* (TLR), especificadamente TLR-2 e TLR-4, presente em sua membrana para identificar a bactéria e realizar a fagocitose. Os fagócitos englobam os *S. aureus*, enquanto liberam em resposta citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, TNF- α, INF-γ, IL-12 e IL-17, que promovem a inflamação e recrutam mais células imunes para o local da infecção. Além disso, os neutrófilos podem formar armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), que são redes de DNA e proteínas antimicrobianas que aprisionam e eliminam *S. aureus* (LIU; MAZHAR; MILLER, 2018).

A resposta imune adaptativa é ativada a partir do momento em que as células apresentadoras de antígenos (Apacs, como macrófagos e células dendríticas) processam e apresentam antígenos em sua superfície celular através da molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II. Este processo é essencial para a ativação dos linfócitos T auxiliares (KLAS JÖNSSON et al., 1995). Os linfócitos T auxiliares (CD4+) secretam diferentes citocinas que estimulam a ativação de outras células imunológicas, como macrófagos e linfócitos B. Já os linfócitos T citotóxicos (CD8+), ativados no contato com o antígeno apresentado por MHC de classe I, podem destruir células infectadas diretamente por meio de compostos com ação citotóxica direta, como perforina e granzima (CHEN et al., 2023). Quando há necessidade de diminuir a proliferação de células imunológicas na reposta imune, os linfócitos T regulatórios entram em ação afim de controlar a inflamação. Esses são gerados a partir de estímulos antigênicos e atuam na liberação de citocinas inibitórias (FREIRE et al., 2018).

Os linfócitos B são ativados pela interação direta com os antígenos

bacterianos e pela ajuda das citocinas secretadas pelos linfócitos T auxiliares. Quando ativados, se diferenciam em plasmócitos, que produzem anticorpos específicos contra antígenos de *S. aureus*. Os anticorpos podem neutralizar toxinas, opsonizar bactérias sinalizando para a sua fagocitose e ativar o sistema complemento, que auxilia na morte da bactéria por opsonização, quimiotaxia e formação do complexo de ataque à membrana (MAC) na superfície bacteriana. A resposta imune adaptativa utiliza mecanismos altamente específicos que utilizm linfócitos T e B para eliminar a infecção e formar uma memória imunológica (MESQUITA et al., 2010). Após uma primeira infecção, os anticorpos são gerados e podem permanecer por um longo período, prontas para responder de forma mais rápida e eficaz a exposições subsequentes ao mesmo patógeno. Os anticorpos são gerados contra toxinas (hemolisinas β e γ, enterotoxinas, toxina A e PVL), fatores de virulência (superantígenos, ISDA e aureolisina), antígenos proteicos (CLFA/B e de ligação a fibronectina) e não proteicos (ácido lipoteóico, peptídeoglicano e polissacarídepos capsulares) (HOLTFRETER; KOLATA; BRÖKER, 2010).

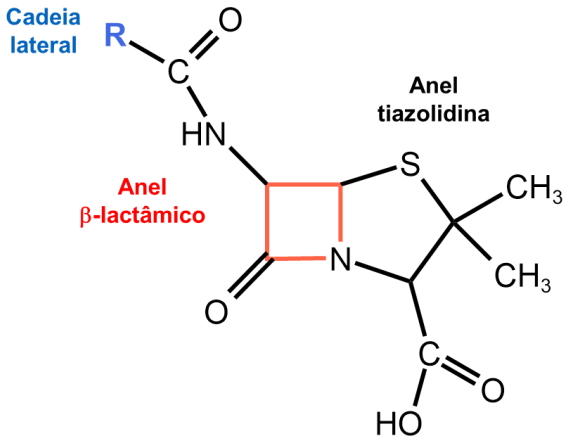
6 RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS

A resistência apresentada por *Staphilococcus aureus* a antimicrobianos tem sido uma das maiores preocupações na medicina moderna, pois este microrganismo possui uma alta capacidade de mutação, conferindo a ele a capacidade de se tornar resistente a uma série de fármacos. Tal resistência é a principal causa de infecções graves, exclusivamente de ambientes hospitalares pelo mundo (HARKINS, 2017).

6.1 Resistência aos beta-lactâmicos

Na década de 1940, documenta-se a primeira cepa de *S. aureus* resistente às penicilinas. Este antibiótico apresenta em sua estrutura, o anel β-lactâmico (Figura 2), responsável por impedir a síntese de peptídeoglicano da parede celular bacteriana e consequentimente provocar sua eliminação. De início, a implemen-tação desse antibiótico tem efeitos positivos no tratamento médico, e graças a ele, a morbidade e mortalidade relacionadas ao patógeno são reduzidas. No entanto, em pouco mais de um ano, o uso inadequado e exessivo do medicamento provoca uma seleção sobre o patógeno. Como mecanismo de resistência, *S. aureus* passa a produzir uma enzima chamada β-lactamase, que cliva o anel β-lactâmico das penicilinas e inibe o efeito do antibiótico (MIMICA, 2012).

Figura 2. Estrutura química do anel beta-lactâmico na penicilina. O anel beta-lactâmico está mostrado em vermelho.



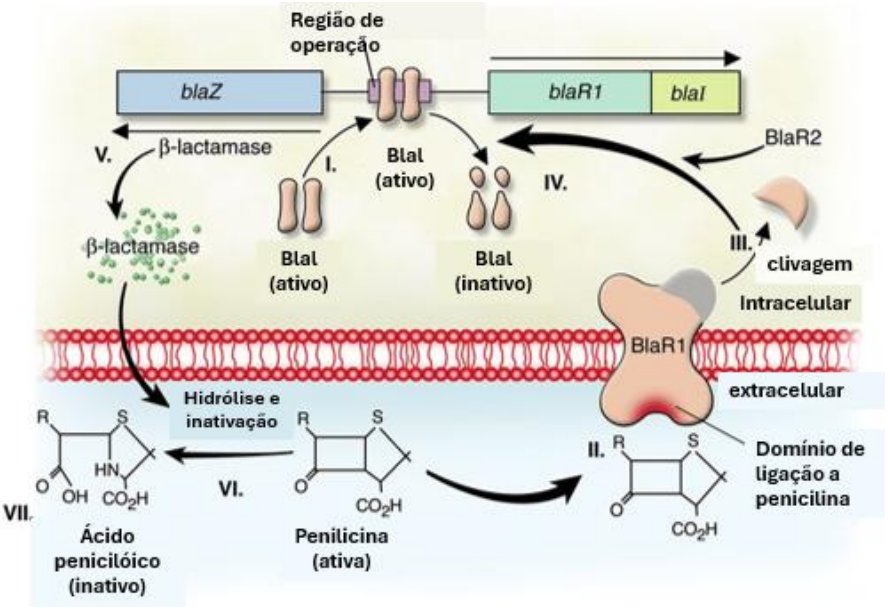
Penicilina

Fonte: Elaborado pelos autores.

A enzima β-lactamase é codificada pelo gene BlaZ, um componente transponível localizado em um plamídeo. Este gene é formado a partir de genes reguladores chamados antirrepressor BlaR1 e repressor Blal. Após a exposição a antimicrobianos β-lactâmicos, o gene blaR1 é ativado (por intermédio da proteína BlaR2) e forma uma protease que cliva o gene repressor Blal e permite a transcrição do gene BlaZ (Figura 3). As

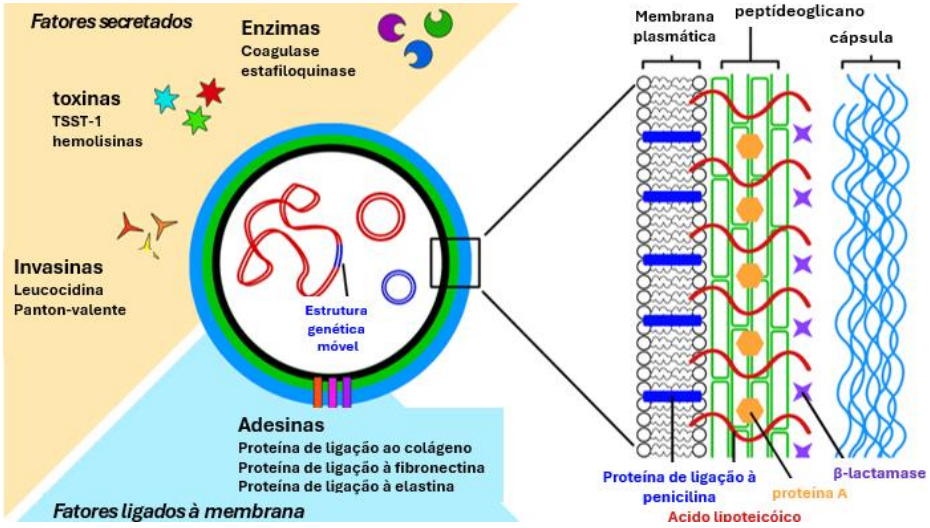
cepas de *S. aureus* resistêntes à penicilina adquirem este gene principalmente por transferência de plasmídeos ou transposons de uma bactéria para outra, que permite a propagação de cepas resistentes (LOWY, 2003).

Figura 3. Modelo esquemático da formação da enzima β-lactamase. Quando a penicilina está presente, a proteína BlaI se liga ao DNA e impede a produção de RNA de blaZ e blaR1-blaI. Sem penicilina, a β-lactamase é expressa em baixos níveis. II. A penicilina se liga ao receptor BlaR1 na membrana, ativando-o. III–IV. BlaR1 ativado cliva a proteína BlaI em fragmentos inativos, com a ajuda de BlaR2, permitindo a transcrição de blaZ e blaR1-blaI. A enzima β-Lactamase codificada por blaZ (V), hidrolisa o anel β-lactâmico da penicilina (VI), tornando-o inativo (VII).



Fonte: Adaptado de Lowy, 2003.

Figura 4. Representação ilustrativa de *S. aureus* resistênte a meticilina (MRSA). Estrutura celular e fatores patogênicos de MRSA. *S. aureus* tem sua parede celular composta pela membrana plasmática, peptideoglicano e cápsula, além de uma série de fatores de virulência.



Fonte: Adaptado de Kong, Johnson e Jabra-Rizk, 2016.

6.1.2 Resistência às meticilinas

Após a adaptação de *S. aureus* à penicilina, é criada em 1961 a meticilina, um análogo semissintético da penicilina

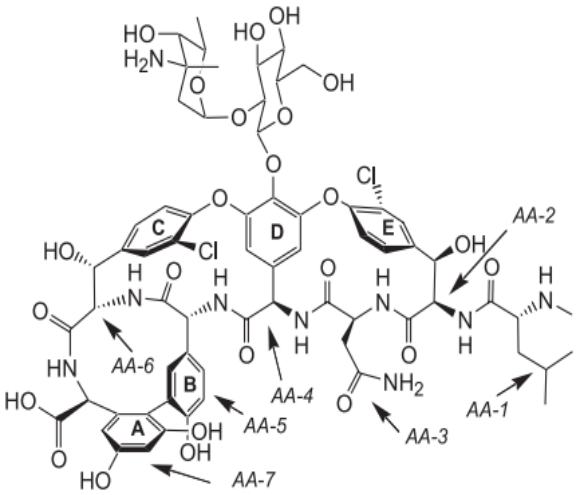
resistente à ação das β-lactamases. Apesar de trazer resultados iniciais promissores em tratamentos médicos, em menos de um ano surge na Inglaterra, uma nova cepa resistente conhecida como *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA, do inglês *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) (GELATTI, 2009).

As cepas de MRSA (Figura 4) têm maior relevância por causar uma ampla gama de infecções em ambientes hospitalares, principalmente relacionados a procedimentos invasivos em leitos de centros de terapia intensiva (CTI). No entanto, há muitos casos de infecções por MRSA na comunidade, em áreas urbanas e rurais (CA-MRSA, do inglês (*community-associated* MRSA) (SANTOS, 2012). O meio de transmissão do patógeno pode ocorrer por via horizontal, direta, cruzada e principalmente por via indireta, pelo ar, ou equipamentos utiliados no ambiente hospitalar como catéteres, sondas, entre outros (FARIA, 2008).Cepas MRSA surgem pela aquisição de genes por transferência horizontal. Esses genes estão localizados em uma estrutura genética móvel chamada cassete cromossômico mec (SCCmec). Essa estrutura contém os genes mecA ou mecC, que são responsáveis por conferir resistência à meticilina e outros antibióticos β-lactâmicos como a oxacilina, através da codificação de proteínas alvo conhecidas como proteina ligadora de penicilina 2 (PBP2 ou PBP2a). A proteína PBP2 apresenta afinidade extremamente baixa aos β-lactâmicos, e leva à substituição da ligação do antibiótico a outra PBP de maior afinidade. Assim, não ocorre inibição da síntese de peptídeoglicano da parede bacteriana (SOUZA; REIS; PIMENTA, 2005).

6.2 Resistência aos glicopeptídeos

Na década de 1960, a vancomicina (Figura 5), um antibiótico glicopeptídico, é implementada como o principal meio de tratamento em pacientes hospitalizados infectados por MRSA. Contudo, ao longo dos anos, algumas cepas de MRSA desenvolvem resistência também à vancomicina, o que torna ainda mais enigmático o manejo terapêutico (HIRAMATSU, 2001).

Figura 5. Estrutura química do antibiótico glicopeptídico vancomicina caracterizada por cinco anéis aromáticos (a, b, c, d, e).



Fonte: Extraído de Silveira et al., 2006.

Em 1997, no Japão, registra-se a primeira evidência de resistência intermediária à vancomicina (VISA); desde então, estas cepas habitam diferentes partes do mundo. A resistência ocorre devido a mutações genéticas selecionadas pelo uso de antibióticos. Embora as cepas de VISA apresentem suceptibilidade mais alta à vancomicina, sua presença dificulta o tratamento em diversos casos (GARDETE; TOMASZ, 2014).

Em 2002, nos Estados Unidos da América, é identificada a primeira cepa de *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA). Esta resistência é mediada pelo gene vanA, que provavelmente é transferido de *Enterococcus faecalis* por meio de um transposon presente em plasmídeos. Esses casos de VRSA são geralmente encontrados em infecções de feridas diabéticas contaminadas por enterococos resistentes à vancomicina e MRSA, o que torna o ambiente mais

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

suceptivel para a troca de genes de resistência (APPELBAUM; BOZDOGAN, 2004).

7 ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS E TERAPÊUTICAS

Os agentes patológicos resistentes como MRSA e VRSA representam uma ameaça à saúde pública e requerem a implementação de estratégias preventivas e terapêuticas eficazes. No âmbito preventivo, há medidas simples, porém rigorosas, como a higienização adequada das mãos, que garante a redução da transmissão bacteriana. Além disso, o uso racional de antimicrobianos é essencial, pois evita a seleção de cepas resistentes e garante que os antibióticos sejam utilizados de forma criteriosa, de acordo a quantidade de doses e o tempo adequado ao tipo de infecção. Outras práticas preventivas, principalmente em ambientes hospitalares, incluem o uso de luvas, aventais e máscaras, além da assepsia de equipamentos médicos, a fim de evitar a contaminação cruzada. Em casos de pacientes já infectados, é necessário que eles sejam isolados para que se minimize os riscos de transmissão (ALVAREZ; LABARCA; SALLES, 2010).

No contexto comunitário, a educação da população sobre o uso adequado de antibióticos é um fator chave para evitar a automedicação e o uso estendido desses medicamentos. As campanhas de conscientização têm como objetivo destacar a importância de completar os ciclos de antibióticos prescritos e a necessidade de evitar o uso de antimicrobianos sem indicação médica (DANDOLINI et al., 2012).

Já no campo terapêutico, o tratamento de infecções por *S. aureus* resistentes requer o uso de alternativas avançadas e modificadas de medicamentos para garantir a eficácia. Antibióticos de última geração, como linezolida e daptomicina têm sido usados com sucesso contra cepas de MRSA, embora sua aplicação deva ser controlada devido seu alto poder de toxicidade. O uso combinado de certas classes diferentes de antimicrobianos também pode aumentar a resposta ao tratamento e assim diminuir o risco de adaptação evolutiva (FERREIRA et al., 2015).

Certamente, a implementação de vacinas seria a alternativa mais eficaz. Embora ainda não esteja disponível, há muitas pesquisas científicas que buscam desenvolver vacinas contra o *S. aureus* (BYRNE; WILCOX, 2011). Outras abordagens promissoras incluem o uso de bacteriófagos, vírus que infectam e destroem bactérias, e terapias baseadas em imuno modulação, que fortalecem a resposta imunológica do hospedeiro, permitindo que o próprio organismo combata a infecção (SANTOS, 2024).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo da resposta imunológica ao *Staphylococcus aureus* e sua crescente resistência aos antimicrobianos revela a complexidade dos desafios enfrentados pela ciência no controle de infecções associadas a esse patógeno. A capacidade de evasão do sistema imune e a resistência a múltiplas classes de antibióticos não apenas complica o tratamento das infecções, como também aumenta a morbidade e a mortalidade associadas.

A alta capacidade de adpaptação ao ambiente devido a pressão seletiva causada pelo uso indiscriminado de antibióticos revela a importância do uso racional de antimicrobianos para evitar o surgimento de novas cepas resistentes. Além disso, medidas simples de controle e prevenção do patógeno podem ser fazer uma grande diferença na diminuição da disceminação de infecções por *S. aureus*.

A resistência antimicrobiana do *S. aureus*, notadamente em cepas como o

MRSA e VRSA, ressalta a necessidade urgente de estratégias alternativas, como o uso de imunoterapias, implementação de vacinas e novos agentes antimicrobianos. Os avanços no entendimento dos mecanismos imunológicos ativados durante a infecção, como a ativação de células fagocíticas, a produção de citocinas pró-inflamatórias, entre outros, proporcionam oportunidades para o desenvolvimento de terapias inovadoras.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K. Imunologia básica. Ed. 2. Elsevier Brasil, 2007.

ABBAS, A. K. Imunologia celular e molecular. Ed. 7. Elsevier Brasil, 2012.

ACOSTA, A. C. et al. Fatores de virulência de Staphylococcus aureus. Medicina Veterinária (UFRPE), v. 11, n. 4, p. 252-269, 2017.

AHMAD-MANSOUR, N. et al. Staphylococcus aureus toxins: An update on their pathogenic properties and potential treatments. Toxins v. 13, n. 10, p. 677, 2021.

ALTERTHUM, F.; RÁCZ, M. L. Microbiologia-Trabulsi Alterthum 6ª ed., 2015.

ALVAREZ, C.; LABARCA, J.; SALLES, M. Prevention strategies for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Latin America. Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 14, p. 107-108, 2010.

APOLINÁRIO , J. M. dos S. da S. Características classificação e patogenicidade do staphylococcus aureus. Revista Multidisciplinar em Saúde. v. 2, n. 2, p. 54, 2021.

APPELBAUM, P. C.; BOZDOGAN, B. Vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. Clinics in Laboratory Medicine, v. 24, n. 2, p. 381-402, 2004.

BAMBERGER, D. M.; BOYD, S. E. Management of Staphylococcus aureus infections. American family physician, v. 72, n. 12, p. 2474-2481, 2005.

BUKOWSKI, M.; WLADYKA, B.; DUBIN, G. Toxinas Esfoliativas de Staphylococcus aureus. Toxinas. v. 2, p. 1148-1165, 2010.

BYRNE, F. M.; WILCOX, M. H. MRSA prevention strategies and current guidelines. Injury, v. 42, p. S3-S6, 2011.

CERVANTES-GARCÍA, E.; GARCÍA-GONZÁLEZ, R.; SALAZAR-SCHETTINO, P. M. Características generales del Staphylococcus aureus. Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio, v. 61, n. 1, p. 28-40, 2014.

CHEN, Y. et al. O efeito do Staphylococcus aureus na imunidade inata e adaptativa e potencial imunoterapia para osteomielite induzida por S. aureus. Fronteiras em Imunologia, v. 14, n. 8, p. 1219895, 2023.

CUSSOLIM, P. A. et al. Mecanismos de resistência do Staphylococcus aureus a antibióticos. Revista faculdades do saber, v. 6, n. 12, p. 831-843, 2021.

DA COSTA, M. A. R. et al. Infecções associadas à utilização de coletores menstruais: uma análise profunda com enfoque na síndrome do choque tóxico. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 24, n. 2, p. e15057, 2024.

DA SILVA, D. G. B. et al. Infecções cutâneas ocasionados por staphylococcus aureus: uma revisão sistemática. Publicações, 2023.

DANDOLINI, B. W. et al. Uso racional de antibióticos: uma experiência para educação em saúde com escolares. Ciência & Saúde Coletiva, v. 17, p. 1323-1331, 2012.

DELVES, P. J. Imunidade adquirida. University College London, London, UK. 2021. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/doen%C3%A7as-imunol%C3%B3gicas/biologia-do-sistema-imunol%C3%B3gico/imunidade-adquirida>. Acesso em: 16 fev. 2024.

FALUGI, F. et al. Papel da proteína A na evasão das respostas imunes adaptativas do hospedeiro por Staphylococcus aureus. v. 5, n. 4, p. 10-1128, 2013.

FARIA, R. B. Resistência a antimicrobianos em Staphylococcus aureus. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2008.

FERREIRA, M. et al. Staphylococcus aureus e as infecções hospitalares - revisão de literatura staphylococcus aureus and nosocomial infections - literature review. v. 21, n. 1, p. 32-39, 2015.

FREIRE, L. C. et al. A relação dos Linfócitos T reguladores na cicatrização: revisão da literatura. COORTE - Revista Científica do Hospital Santa Rosa, n. 8, 2018.

GARDETE, S.; TOMASZ, A. Mechanisms of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. Journal of Clinical Investigation, v. 124, n. 7, p. 2836-2840, 2014.

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

HARKINS, C. P. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. Genome biology, v. 18, p. 1-11, 2017.

HIRAMATSU, K. Staphylococcus aureus resistente à vancomicina: um novo modelo de resistência a antibióticos. The Lancet Infectious Diseases, v. 1, n. 3, 147-155, 2001.

HOLTFRETER, S.; KOLATA, J.; BRÖKER, B. M. Towards the immune proteome of Staphylococcus aureus – The anti-S. aureus antibody response. International Journal of Medical Microbiology, v. 300, n. 2-3, p. 176-192, 2010.

IWATSUKI, K. et al. Infecções cutâneas estafilocócicas: invasão, evasão e agressão. Revista de ciência dermatológica, v. 42, n. 3, pág. 203-214, 2006.

JACQUES-ANTOINE H.; MARIE-LAURE D. B.; SYLVIANE D. Staphylococcus aureus e suas toxinas de intoxicação alimentar: Caracterização e investigação de surtos, FEMS Microbiology Reviews, v. 36, n. 4, p. 815–836, 2012.

JANAINA, C. et al. Revisão bibliografica de antibióticos beta-lactâmicos Bibliographic review of Beta-lactam antibiotics. Revista saúde em foco. 11 ed., 2019. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/10/085_Revis%C3%A3o-bibliogr%C3%A1fica-de-antibi%C3%B3ticos-beta-lact%C3%A2micos-982-a-995.pdf>.

Acesso em: dez. 2024.

KI, V. R. C. Infecções bacterianas da pele e dos tecidos moles em adultos: uma revisão de sua epidemiologia, patogênese, diagnóstico, tratamento e local de atendimento. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology, v.19, n. 2, p. 173-184, 2008.

KLAS JÖNSSON et al. Staphylococcus aureus expressa um análogo de classe II do complexo principal de histocompatibilidade. Revista de Química Biológica, v. 37, n. 15, p. 21457-21460, 1995.

KNOX, K. W.; WICKEN, A. J. Immunological properties of teichoic acids. Bacteriological reviews, v. 37, n. 2, p. 215-257, 1973.

KONG, E. F.; JOHNSON, J. K.; JABRA-RIZK, M. A. Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: An Enemy amidst Us. PLOS Pathogens, v. 12, n. 10, p. e1005837, 2016.

KRISHNA, S.; MILLER, L.S. Respostas imunes inatas e adaptativas contra infecções cutâneas por Staphylococcus aureus. Seminários em Imunopatologia, v. 34, n. 2, p. 261-280, 2011.

LEVINSON, W. Microbiologia médica e imunologia. 13 ed. McGraw Hill Brasil, 2016.

LIU, Q.; MAZHAR, M.; MILLER, L. S. Respostas imunológicas e inflamatórias a infecções de pele por Staphylococcus aureus. Relatórios Atuais de Dermatologia, v. 7, n. 4, p. 338–349, 2018.

LOWY, F. D. Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus. Journal of Clinical Investigation, v. 111, n. 9, p. 1265-1273, 2003.

LOWY, F. D. Infecções por Staphylococcus aureus. New England Journal of Medicine, v. 8, p. 520-532, 1998.

MELISH, M. E.; GLASGOW, L. A. Staphylococcal scalded skin syndrome: the expanded clinical syndrome. The Journal of Pediatrics, v. 78, n. 6, p. 958-967, 1971.

MESQUITA J. D. et al. Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 50, n. 5, p. 552-580, 2010.

MIMICA, M. J. Atualização sobre detecção laboratorial de resistência a antimicrobianos em Staphylococcus aureus/Update on the laboratory detection of antimicrobial resistance in Staphylococcus aureus. Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, p. 129-134, 2012.

OLIVEIRA, D.; BORGES, A.; SIMÕES, M. Staphylococcus aureus toxins and their molecular activity in infectious diseases. Toxins, v. 10, n. 6, p. 252, 2018.

OTTO, M. Toxinas de Staphylococcus aureus. Opinião Atual em Microbiologia, v.17, p. 32-37, 2014.

PÔRTO, L.; LYON, A. Infecções Bacterianas da Pele. Martins, Mílton, 2017. Disponível em: <https://drluizporto.com.br/wp-content/uploads/2017/03/INFEC%C3%87%C3%95ES-BACTERIANAS-DA-PELE-Cap%C3%ADtulo-de-livro.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2024.

RESEARSHGATE. Community-

Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: An Enemy amidst Us - Scientific Figure on ResearchGate. Disponível em: <https://www.researchgate.net/figure/Staphylococcus-aureus-cell-structure-and-pathogenic-factors-Staphylococcus-aureus-has-a_fig2_308924996>. Acesso em: 23 jun. 2024.

RODRIGUEZ-NORIEGA, E. et al. A evolução da resistência bacteriana no México, 1973-2013. Biomédica, Bogotá, v. 1, p. 181-190, 2014.

SANTOS, A. L. D. et al. Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 43, p. 413-423, 2007.

SANTOS, G. A. Staphylococcus aureus resistente a meticilina (mrsa): contexto brasileiro, diagnóstico laboratorial e medidas de controle da disseminação. Universidade federal de minas gerais. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/39569/1/GUSTAVO%20AUGUSTO%20SANTOS.pdf>. 2012.

SANTOS, G. S. et al. O uso da fagoterapia no combate a infecções por staphylococcus aureus resistente à meticilina. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 10, n. 11, p. 2713-2734, 2024.

SILVEIRA, G. P. et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. Química Nova, v. 29, n. 4, p. 844-855, jul. 2006.

SOUZA, M. V; REIS, C.; PIMENTA, F. C. Revisão sobre a aquisição gradual de resistência de Staphylococcus aureus aos antimicrobianos. Revista De Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology, v. 34, n. 1, 2005.

SPAAN, A. N. et al. A toxina estafilocócica Panton-Valentine Leukocidin tem como alvo os receptores C5a humanos. Célula hospedeira e micróbio, v. 13, n. 5, p. 584-594, 2013.

STRYJEWSKI, M. E.; COREY, G. R. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an evolving pathogen. Clinical infectious diseases, v. 58, n. suppl. 1, p. S10-S19, 2014.

TAYLOR, T A.; UNAKAL, C. G. Staphylococcus aureus. StatPearls, Treasure Island. 2017.

TONG, S. Y. C. et al. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clinical microbiology reviews, v. 28, n. 3, p. 603-661, 2015.

VELÁZQUEZ-MEZA, M. E. Staphylococcus aureus methicillin-resistant: emergence and dissemination. salud pública de méxico, v. 47, n. 5, p. 381-387, 2005.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. Tratado de Infectologia, 2 volumes, 5ª Edição.Ed. Atheneu, 2015.

VIANELLO, M. A. Caracterização genotípica dos fatores de virulência e seu regulador agr em cepas de Staphylococcus aureus sensíveis à oxacilina. 2006. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2006.

WILSON, G. J. et al. Um novo superantígeno codificado pelo genoma central contribui para a letalidade da pneumonia necrosante por MRSA associada à comunidade. 2011. Disponível em: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1002271> Acesso em: 05 jun. 2024.