

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DO STAPHYLOCOCCUS AUREUS A ANTIBIÓTICOS**MECHANISMS OF RESISTANCE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS TO ANTIBIOTICS****Phylipe Adrian CUSSOLIM¹; Ademir SALVI JUNIOR²; André Luiz de MELO³; Adriana de MELO⁴**

1. Farmacêutico.; Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal - UNIPINHAL– Brasil; E-mail: phylipe.ph@gmail.com

2. Doutor Fármacos e Medicamentos; Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP. – Brasil – País; E-mail: juninhosalvi@yahoo.com.br

3. Agrônomo; Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal - UNIPINHAL)– Brasil; E-mail: andre.agronomo@hotmail.com

4. Doutora em Farmacologia; Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP - Brasil – País; E-mail: koymelo@yahoo.com.br

RESUMO

O *S. aureus* é uma das bactérias patogênicas mais importantes, uma vez que atua como agente de uma ampla gama de infecções, variando desde aquelas localizadas, geralmente superficiais, até algumas disseminadas, com elevada gravidade. Embora o *S. aureus* possa ser susceptível à ação de várias drogas contra bactérias Gram-positivas (tais como penicilinas, cefalosporinas, eritromicinas, aminoglicosídeos, tetraciclina e cloranfenicóis), é também reconhecida pela sua elevada capacidade de desenvolver resistência a todas. Portanto, a antibioticoterapia adequada das infecções estafilocócicas deve ser precedida da escolha da droga com base nos resultados de susceptibilidade. Desta forma, este artigo teve como objetivos fazer uma análise dos mecanismos de resistência do *S. aureus* a antibióticos convencionais. Diante do exposto, isso se deve ao uso indiscriminado, à venda sem controle, e pela falta de pesquisa com novas metodologias de combate aos mesmos. No caso do *S. aureus*, que já demonstra uma capacidade enorme de produzir resistência, desde que se descobriu a primeira forma de combate (1940), até os dias atuais, pouco foi feito nesse sentido. Muitos estudos são direcionados neste sentido, de mesclarem tratamento com moléculas sintéticas e extratos naturais, porém, ainda não é o suficiente.

Palavras-chave: *S.aureus*; antibioticoterapia; resistência bacteriana.

ABSTRACT

S. aureus is one of the most important pathogenic bacteria, since it acts as an agent for a wide range of infections, ranging from localized, usually superficial, to some disseminated, with high severity. Although *S. aureus* can be susceptible to the action of various drugs against Gram-positive bacteria (such as penicillins, cephalosporins, erythromycins, aminoglycosides, tetracycline, and chloramphenicol), it is also recognized for its high capacity to develop resistance to all. Therefore, adequate antibiotic therapy of staphylococcal infections should be preceded by choice of drug based on susceptibility results. Thus, this article aimed to analyze the mechanisms of *S. aureus* resistance to conventional antibiotics. It is due to the indiscriminate use, the uncontrolled sale, and the lack of research with new methodologies to combat them. *S. aureus*, which already demonstrates an enormous capacity to produce resistance, since the first form of combat, was discovered (1940), until the present day, little has been done in this sense. Many studies are in this direction, of mixing treatment with synthetic molecules and natural extracts. However, it is still not enough.

Keywords: *S. aureus*; antibiotic therapy; bacterial resistance.

Recebimento dos originais: 02/12/2020

Aceitação para publicação: 10/12/2020

INTRODUÇÃO

Embora encontrado com relativa frequência como membro da microbiota normal do corpo humano, o *S. aureus* é uma das bactérias patogênicas mais importantes, uma vez que atua como agente de uma ampla gama de infecções, variando desde aquelas localizadas, geralmente superficiais, até algumas disseminadas, com elevada gravidade. Sua importância clínica tem variado ao longo dos anos, tendo crescido particularmente devido ao aumento na ocorrência de infecções hospitalares graves causadas por amostras multirresistentes, assim como MRSA (Multi Resistent *S.aureus*) na comunidade, algo até então, pouco comum (ALÓS, 2015; LINARES RODRÍGUEZ; MARTÍNEZ MENÉNDEZ, 2005).

O *S. aureus* é susceptível à ação de várias drogas contra bactéria Gram-positivas (tais como penicilinas, cefalosporinas, eritromicinas, aminoglicosídeos, tetraciclina e clorafenicóis), é também reconhecida pela sua elevada capacidade de desenvolver resistência a todas. Portanto, a antibioticoterapia adequada das infecções estafilocócicas deve ser precedida da escolha da droga com base nos resultados de susceptibilidade (ALÓS, 2015; LINARES RODRÍGUEZ; MARTÍNEZ MENÉNDEZ, 2005).

A resistência aos antimicrobianos de *S. aureus* é determinada por mutações em seus genes e/ou pela aquisição de genes de resistência de outras bactérias da mesma espécie, ou, eventualmente, de outras espécies. Em geral, a resistência por mutação é decorrente de uma alteração no sítio de ação do antibiótico, enquanto a resistência por aquisição de genes de resistência freqüentemente envolve destruição ou inativação do antibiótico. Plasmídeo e transposons contribuem de maneira significativa para o último mecanismo (ALÓS, 2015; RODRÍGUEZ-NORIEGA et al., 2013).

Desde os anos de 1940, o desenvolvimento de fármacos efetivos e seguros para lidar com as infecções bacterianas e outras revolucionou o tratamento médico, e a morbidade e a mortalidade associadas a essas doenças foram dramaticamente reduzidas. Infelizmente, o desenvolvimento de fármacos antimicrobianos efetivos foi acompanhado da emergência de microrganismos resistentes aos mesmos. O fenômeno da resistência impõe sérias restrições as opções disponíveis para o tratamento clínico de muitas infecções bacterianas (SANTOS et al., 2007).

Seguindo essa curva, totalmente desfavorável a raça humana, uma vez que o processo de desenvolvimento de um fármaco é complexo e demorado e o processo de resistência de um microrganismo acontece cada vez mais rápido, às medidas cabíveis devem tomar um novo rumo. Durante toda a humanidade, o uso de extratos naturais sempre foi um dos meios de medicina, que nos dias de hoje é dita como medicina popular, porém existem documentos datados de 5.000 anos a.C. que já contém receitas para curar males, através de extratos de plantas.

Sabemos também que a medicina popular é tão válida quanto a medicina baseada em resultados científicos, mas que em certos casos, não tão suficiente quanto, à partir deste ponto, se ambas se mostram insuficientes perante certos obstáculos, a idéia de associar ambas se torna cada vez mais tentadora, e é sobre este assunto que irei discorrer, se no exato momento, evoluir de forma linear não se torna suficiente, chega o momento de tomar novos rumos à caminho da boa saúde da raça humana. Desta forma, este artigo teve como objetivos fazer uma análise dos mecanismos de resistência do *S. aureus* a antibióticos convencionais. Diante do exposto, isso se deve ao uso indiscriminado, à venda sem controle, e pela falta de pesquisa com novas metodologias de combate aos mesmos.

METODOLOGIA

Elaborou-se uma revisão bibliográfica a partir de artigos da base de dados da Pubmed, utilizando as seguintes palavras-chave: "*S. aureus*, antibioticoterapia, resistência bacteriana", dos últimos quinze anos, em português e inglês. Os dados coletados foram apresentados em forma de resultados qualitativos, podendo assim contribuir para as pesquisas já existentes. Foram excluídos artigos de revisão e pagos (Figura 1).

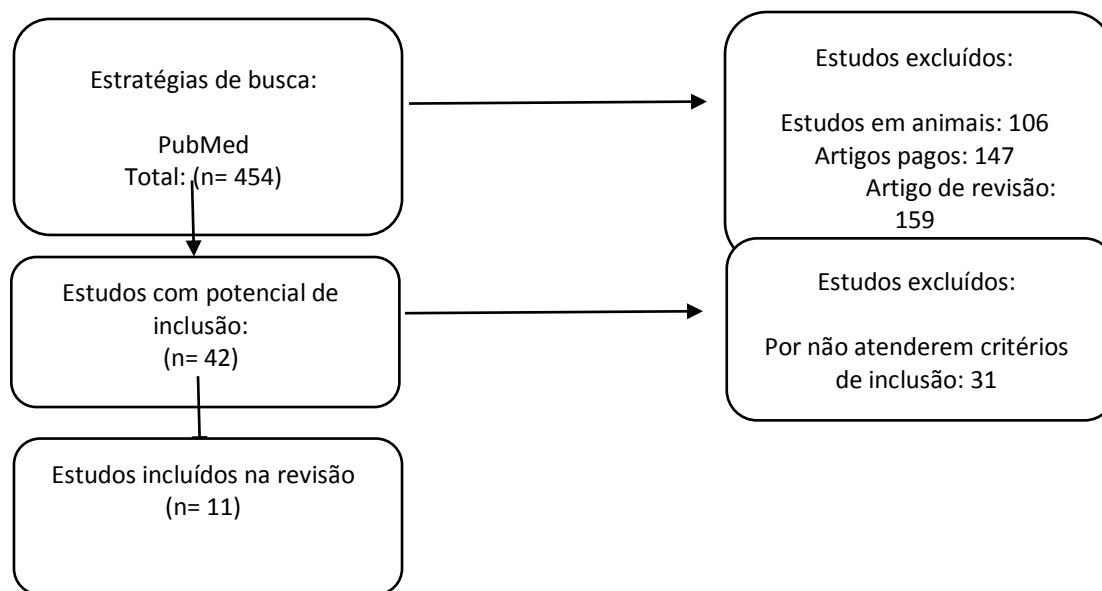


Figura 1 Fluxograma da pesquisa de revisão bibliográfica.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

S. aureus, Patogênese, Diagnóstico, Epidemiologia, Tratamento e Controle

Embora encontrado com relativa frequência como membro da microbiota normal do corpo humano, o *S. aureus* é uma das bactérias patogênicas mais importantes, uma vez que atua como agente de uma ampla gama de infecções, variando desde aquelas localizadas, geralmente superficiais, até algumas disseminadas, com elevada gravidade (GARZONI; KELLEY, 2009; NABER, 2009; RYU et al., 2014).

Os principais fatores de virulência do *S. aureus* são os componentes da superfície celular e suas toxinas. Algumas evidências sugerem que determinadas enzimas também podem ser consideradas fatores de virulência (DEURENBERG; STOBBERINGH, 2008). A maioria das amostras de *S. aureus* possui uma capsula polissacarídica, cuja função principal como fator de virulência é proteger a bactéria contra a fagocitose (DEURENBERG; STOBBERINGH, 2008). Essas moléculas integram a parede celular da bactéria e contribuem para a sua patogenicidade, ativando a via alternativa do complemento e estimulando a produção de citocinas. Considerando este aspecto, assemelham-se ao LPS das bactérias Gram-negativas. Os ácidos teicóicos promovem a ligação do patógeno às células epiteliais do hospedeiro (RYU et al., 2014).

A proteína A (conhecida como SpA: *staphylococcal protein A*) é uma das proteínas de superfície de *S. aureus* mais estudada, sendo encontrada na maioria das amostras. A maior parte da proteína A se

encontra na parede bacteriana, covalentemente ligada ao peptidoglicano. Durante o crescimento da bactéria *in vitro* a proteína A é liberada para o meio de cultura. A proteína A é composta de uma única camada polipeptídica com quatro resíduos de tirosina, expostos em sua superfície, que determinam sua atividade principal como fator de virulência, que é ligar-se à porção Fc das IgG, impedindo que estes anticorpos interajam com as células fagocitárias. Desta forma a proteína A, assim como a cápsula protege o *S. aureus* contra fagocitose. Também tem papel como adesina em infecções intravasculares porque se liga a proteínas presentes no endotélio da lesão (PRÉVOST; COUPPIE; MONTEIL, 2003; THAMMAVONGSA et al., 2015). Além disso, o *S. aureus* produz várias toxinas que atuam através de diferentes mecanismos. Algumas são citotoxinas outras são superantígenos, e um terceiro tipo degrada as moléculas de adesão das células epiteliais cutâneas (THAMMAVONGSA et al., 2015).

Entre as citotoxinas, as mais conhecidas são a α -toxina e a leucocidina. A primeira tem a capacidade de formar poros na membrana celular dos leucócitos, promovendo a saída do conteúdo celular, com morte da célula. Esta atividade pode servir como mecanismo de evasão antifagocitária. Além disto, a lesão celular causada pela α -toxina pode promover a liberação de citocinas, que poderiam contribuir para o desenvolvimento do choque séptico. Certas amostras de *S. aureus* produzem outras hemolisinas, denominadas beta, gama e delta, que também podem lesar membranas de diferentes células e assim contribuir para a virulência da bactéria (PAZIAN; SASS, 2006).

Embora, as toxinas são importantes na virulência da bactéria, o *S. aureus* também produz uma série de enzimas extracelulares. À maioria tem-se atribuído participação na patogênese das infecções causadas por esse microrganismo. A mais conhecida é a coagulase, em virtude de ser a enzima cuja presença caracteriza a espécie. Embora o sufixo "ase" sugira que ela hidrolisa coágulos, seu efeito é exatamente o oposto, isto é, coagula o plasma. A coagulação é decorrente da transformação da protrombina em trombina que, por sua vez, ativa a formação de fibrina, a partir do fibrinogênio. Outras enzimas incluem a catalase, desoxirribonuclease (DNase), hialuronidase, lipase, proteases e estafiloquinase ou fibrolisina. Esta última estimula a transformação do plasminogênio em plasmina, uma substância que possui a capacidade de dissolver coágulos (BAYM et al., 2016; MADIGAN et al., 2010). A hidrólise de diferentes proteínas e de outras moléculas pode gerar nutrientes utilizáveis pelo *S. aureus* e ao mesmo tempo facilitar a sua disseminação pelos tecidos (MADIGAN et al., 2010).

Em alguns processos, predomina um quadro infeccioso caracterizado por danos ao hospedeiro, diretamente associado à presença do microrganismo, enquanto em outros, as manifestações são basicamente de uma intoxicação, podendo a bactéria estar presente no organismo ou não (TETRATONATO; HIDR, 2010).

As infecções estafilocócicas podem ser classificadas em superficiais ou profundas. As superficiais afetam a pele e o tecido celular subcutâneo e, geralmente são decorrentes da invasão direta dos tecidos por amostras de *S. aureus* existentes na pele ou nas mucosas. A invasão se faz através de soluções de continuidade, provocadas por diferentes fatores, nem sempre perceptíveis. Com exceção da pneumonia por aspiração, as infecções profundas são decorrentes de bacteremias que se originam nos focos de infecções superficiais ou, eventualmente, numa pneumonia por aspiração. As infecções associadas às bacteremias são do tipo metastático (osteomielites e abscessos) ou consequências da colonização direta das válvulas cardíacas, gerando endocardite. Para que ocorra uma infecção metastática, a bactéria presente no sangue deve primeiro atravessar a parede vascular, para então alcançar o tecido a ser infectado. A transposição da parede vascular envolve a fagocitose da

bactéria pela célula endotelial, alterações extensas da camada endotelial e, provavelmente, adesão da bactéria às proteínas da matriz extracelular através de suas adesinas. Muitas bactérias podem sobreviver no interior das células endoteliais e, assim, ficar protegidas das defesas do organismo. Este fato pode explicar a recorrência de algumas infecções estafilocócicas. As endocardites podem decorrer da colonização de válvulas normais, mas válvulas previamente lesadas são bem mais suscetíveis à infecção. Uma complicação importante das bacteremias é a sepse ou choque séptico. Em uma última instância, a síndrome é causada por citocinas (IL-1, IL-6 e IL8) produzidas por linfócitos e monócitos estimulados por componentes da estrutura celular (peptideoglicano e ácidos teicóicos) ou diretamente por certas enterotoxinas ou pela TSST-1. A síndrome da eze escaçdade também pode ser incluída como um complicação tóxica da infecção estafilocócica (MADIGAN et al., 2010; TAFUR; VILLEGAS, 2008).

O sucesso de *S. aureus* como agente de infecções superficiais ou profundas depende de sua capacidade em sobrepujar as defesas do organismo, representadas principalmente pela opsonofagocitose. As opsoninas podem ser proteínas do sistema complemento ou anticorpos contra estruturas da superfície da bactéria. Os fagócitos podem ser tanto os neutrófilos como os macrófagos, mas os primeiros são as mais efetivas. Assim, as infecções estafilocócicas são bem mais freqüentes em pacientes com alteração quantitativas ou funcionais dos neutrófilos (RODRÍGUEZ-NORIEGA et al., 2013; ROMERO; MONDRAGÓN, 2014).

O sinal característico da infecção estafilocócica é a formação de abscesso que acompanha o processo inflamatório. O abscesso é uma cavidade cheia de exsudato purulento e revestida por uma camada de fibrina e de células fagocitárias, cuja função é impedir o progresso das infecções (VARGAS; MÁTTAR; MONSALVE, 2010).

O diagnóstico das infecções estafilocócicas é feito pelo exame bacterioscópico de esfregaços corados pelo Gram, isolamento e identificação do microorganismo (SANTOS et al., 2007).

No exame bacterioscópico das secreções purulentas, as células bacterianas podem ser observadas formando arranjos em cachos ou isoladamente. O isolamento é realizado nos meios de cultura comuns, como ágar sangue onde a bactéria forma colônias relativamente grandes e, com freqüência, β -hemolíticas. Ao exame microscópico destas colônias observam-se cocos agrupados em forma de cachos de uva. Vários meios seletivo-indicadores, entre os quais se inclui o Agar manitol-salgado, podem também ser empregados para essa finalidade. A diferenciação do *S. aureus* das outras espécies mais freqüentes do gênero pode ser feita, de forma simplificada, empregando-se os testes de detecção do fator *clumping* e os testes de coagulase livre (PRÉVOST; COUPPIE; MONTEIL, 2003).

O diagnóstico da intoxicação alimentar é realizado pela pesquisa das enterotoxinas nos alimentos ingeridos e no material oriundo do vômito do paciente. De modo geral, o pode ser encontrado em grandes quantidades no alimento que contém a enterotoxina responsável pelas manifestações clínicas (ALEXANDRE VRANJAC, 2013; SILVA; FEITOSA; RODRIGUES, 2017).

O *S. aureus* pode ser encontrado em várias partes do corpo, como fossas nasais, garganta, trato intestinal e pele. O percentual de portadores nasais desse microorganismo varia em torno de 30% a 50% e é mais elevado entre pessoas que trabalham em hospitais. As infecções estafilocócicas podem ser causadas por bactérias do próprio indivíduo (infecções endógenas), ou por amostras adquiridas de outros doentes ou de portadores sadios (infecções exógenas). A transmissão ocorre por contato direto ou indireto. As infecções estafilocócicas, geralmente superficiais e discretas, na maioria dos indivíduos normais, podem ser graves em recém-nascidos, pacientes cirúrgicos e em portadores de doenças

debilitantes, como câncer e diabetes. Esta é uma das razões pelas quais as infecções estafilocócicas graves são mais freqüentemente adquiridas em hospitais. As amostras de *S. aureus* portadoras de resistência múltipla são mais comuns em ambientes hospitalares (LIMA et al., 2015).

Em várias situações e, particularmente, no caso de surtos epidêmicos de infecções hospitalares pode ser necessário fazer a tipagem das amostras de *S. aureus*, com a finalidade de se identificar a origem e a disseminação das infecções. Com o propósito de evidenciar diferenças ou similaridades entre amostras e, portanto, rastrear a sua disseminação, vários métodos de tipagem foram desenvolvidos. Entre eles estão a biotipagem, a sorotipagem (baseada em antígeno polissacarídico capsular), a fagotipagem e a resistotipagem (baseada no perfil de suscetibilidade a antimicrobianos). No passado o método mais recomendado era a fagotipagem. Atualmente, vem se dando preferência a métodos moleculares e a análise do DNA através de eletroforese de campo pulsado, um dos métodos mais utilizados. Esta técnica tem sido de grande contribuição para o entendimento da epidemiologia das infecções causadas por *S. aureus* e tem permitido definir a disseminação de clones epidêmicos em diferentes áreas geográficas (LIMA et al., 2015).

Embora o *S. aureus* possa ser suscetível à ação de várias drogas ativas contra bactérias Gram-positivas (tais como penicilinas, cefalosporinas, eritromicina, aminoglicosídeos, tetraciclina e clorafenicol), é também reconhecido pela sua elevada capacidade de desenvolver resistência a todas. Portanto, a antibioticoterapia adequada das infecções estafilocócicas deve ser precedida da escolha da droga com base nos resultados de testes de suscetibilidade. No entanto, deve ser lembrado que amostras isoladas de pacientes hospitalizados freqüentemente são mais resistentes do que amostras isoladas de pacientes na comunidade (BERQUÓ et al., 2004).

A resistência dos antimicrobianos em *S. aureus* é determinada por mutações em seus genes e/ou pela aquisição de genes de resistência de outras bactérias da mesma espécie, ou, eventualmente, de outras espécies. Em geral, a resistência por mutação é decorrente de uma alteração no sítio de ação do antibiótico, enquanto a resistência por aquisição de genes de resistência freqüentemente envolve destruição ou inativação do antibiótico. Plasmídeos e transposon contribuem de maneira significativa para o último mecanismo (BAYM et al., 2016; BERQUÓ et al., 2004; OLIVEIRA; SERRA, 2011).

Resistência aos fármacos antibacterianos

Desde os anos de 1940, o desenvolvimento de fármacos efetivos e seguros para lidar com as infecções bacterianas e outras, revolucionou o tratamento médico, e a morbidade e a mortalidade associadas a essas doenças foram dramaticamente reduzidas. Infelizmente, o desenvolvimento de fármacos anti-bacterianos efetivos foi acompanhado da emergência de microorganismos resistentes aos mesmos. Isso não é inesperado, porque o curto tempo de geração de muitas espécies bacterianas oferece ampla oportunidade para a adaptação evolutiva. O fenômeno da resistência impõe sérias restrições às opções disponíveis para o tratamento clínico de muitas infecções bacterianas. A resistência ao antibiótico nas bactérias dissemina-se de três maneiras: pela transferência das bactérias entre pessoas; pela transferência dos genes da resistência entre as bactérias (usualmente nos plasmídeos); pela transferência dos genes da resistência entre os elementos genéticos no interior da bactéria, nos transposons (HOEFEL; LAUTERT, 2009; MIRANDA-NOVALES, 2011).

A compreensão dos mecanismos envolvidos na resistência ao antibiótico é crucial para o uso clínico inteligente dos medicamentos existentes e no desenvolvimento de novos fármacos

antibacterianos. Um dos conhecimentos adicionais aos estudos de resistência nas bactérias foi o desenvolvimento de técnicas baseadas nos plasmídeos para a clonagem de DNA, levando ao uso de bactérias para produzir proteínas recombinantes para uso terapêutico (ALÓS, 2015; MIRANDA-NOVALES, 2011)

A frequência de mutações espontâneas nas populações bacterianas para qualquer gene em particular é muito baixa, e a probabilidade é de que aproximadamente apenas uma célula em 10 milhões dará origem, na divisão, a uma célula filha contendo uma mutação naquele gene. Entretanto, como é provável que existam muito mais células que isso na evolução de uma infecção, a probabilidade de uma mutação uma alteração desde sensibilidade ao fármaco até resistência ao fármaco pode ser bastante elevada em algumas espécies de bactérias e com alguns fármacos. Felizmente, a presença de uns poucos mutantes não é, em geral, suficiente para produzir resistência, porque, a despeito da vantagem seletiva que os mutantes resistentes possuem, a redução drástica pelo antibiótico na população usualmente possibilita a prevalência das defesas naturais do hospedeiro. Entretanto, o resultado pode não ser tão favorável se a infecção primária for causada por uma cepa resistente ao fármaco. A resistência resultante de mutação cromossômica é importante em alguns casos, notadamente em infecções pelo *S. aureus* resistente à metilina (MRSA) (DICKSON et al., 2006).

Recentemente, descobriu-se que a duplicação e a replicação gênicas são importantes mecanismos de resistência em alguns microrganismos. De acordo com essa idéia, o tratamento com antibióticos pode induzir aumento do número de cópias de genes de resistência preexistentes, como enzimas que destroem os antibióticos e bombas de efluxo (HOLMES; JOHNSON; HOWDEN, 2012; KELLIE; TIMMINS; BROWN, 2011; LEHAR et al., 2015; MOSTOFKY; LIPSITCH; REGEV-YOCHAY, 2011).

Além do próprio cromossomo, muitas espécies de bactérias contêm elementos genéticos extracromossômicos, chamados plasmídeos, que existem livremente no citoplasma. Estes também são elementos genéticos que podem replicar-se independentemente. Estruturalmente, eles são alças fechadas de DNA que podem conter um único gene ou até tanto quanto 500, ou até mesmo mais. Apenas poucas cópias de plasmídeos podem existir na célula, porém, freqüentemente, múltiplas cópias estão presentes, e pode também haver mais de um tipo de plasmídeo em cada célula bacteriana. Os plasmídeos que transportam genes para resistência aos antibióticos (genes *r*) são referidos como plasmídeos R. Muito da resistência aos fármacos encontrada na prática clínica é determinada por plasmídeos. Não se sabe como esses genes surgiram (HOLMES; JOHNSON; HOWDEN, 2012).

O processo todo pode ocorrer com velocidade assustadora. O *S. aureus*, por exemplo, é mestre antigo na arte da resistência aos antibióticos. Ao tornar-se totalmente resistente à penicilina através de mecanismos mediados por plasmídeos, esse microorganismo, dentro de apenas 1-2 anos, foi capaz de adaptar-se ao substituto da penicilina, a metilina (THAMMAVONGSA et al., 2015)

Alguns segmentos de DNA são prontamente transferidos de um plasmídeo para o outro, e, também, do plasmídeo para o cromossomo, ou vice-versa. Isso decorre do fato de que a integração desses segmentos do DNA, que são chamados de transposons, no DNA acceptor pode ocorrer independentemente do mecanismo normal de recombinação genética homóloga. Ao contrário dos plasmídeos, os transposons não são capazes de se autorreplicarem, embora alguns possam replicar-se durante o processo de integração, resultando em uma cópia, tanto da molécula do DNA doador, como na do acceptor. Os transposons podem transportar um ou mais genes de resistência e podem “pegar carona” em um plasmídeo para uma nova espécie de bactéria. Mesmo se o plasmídeo for incapaz de

replicar-se no novo hospedeiro, o transpóson pode integrar-se ao novo cromossomo do hospedeiro ou em seus plasmídeos. Isso, provavelmente, responde pela distribuição generosa de certos genes de resistência em diferentes plasmídeos R e entre bactérias não relacionadas (KELLIE; TIMMINS; BROWN, 2011; LEONHARDT et al., 2014).

Os plasmídeos e os transposons não completam o registro dos mecanismos que a seleção natural criou para confundir as esperanças dos microbiologistas/quimeoterapeutas. A resistência – de fato, a resistência a multifarmacos – pode ser disseminada por um outro elemento móvel, o cassette gênico, que consistem em um gene de resistência conectada a um pequeno local de reconhecimento. Vários cassetes podem estar agrupados em um arranjo multicassete, que pode, por sua vez, integrar-se a uma unidade móvel maior de DNA denominada integron. O integron contém um gene para uma enzima, integrase, que insere o(s) cassette(s) nos locais únicos no integron. Esse sistema – transpóson / integron / cassette de multirresistência – permite a transferência particularmente rápida e eficiente de resistência a multifarmacos entre elementos genéticos, tanto dentro das bactérias, como entre as bactérias (LIMA et al., 2015)

A conjugação envolve o contato célula-célula, durante o qual o DNA cromossômico ou extracromossômico é transferido de uma bactéria para outra, e é o principal mecanismo de disseminação da resistência. A capacidade de se conjugar está codificada nos plasmídeos de conjugação; estes são plasmídeos que contém os genes de transferência, que, nas bactérias coliformes, codificam a produção pela bactéria hospedeira de túbulos superficiais proteináceos, denominados pili sexuais, que conectam as duas células. O plasmídeo de conjugação, passa, então, de uma célula bacteriana para outra (geralmente, da mesma espécie). Muitas bactérias Gram-negativas e algumas Gram-positivas podem conjugar-se. Alguns plasmídeos promíscuos podem cruzar a barreira das espécies, aceitando o hospedeiro tão prontamente como outro. Muitos plasmídeos R são de conjugação. Os plasmídeos que não são de conjugação, se eles coexistem em uma célula “doadora” com os plasmídeos de conjugação, podem pegar carona de uma bactéria para outra com os plasmídeos de conjugação. A transferência de resistência por conjugação é significativa nas populações de bactéria que são normalmente encontradas em grandes densidades, como no intestino (FÈBREGA et al., 2009).

A Transdução é um processo pelo qual o DNA do plasmídeo é incorporado em um vírus bacteriano e transferido para outra bactéria da mesma espécie. Este é um meio relativamente ineficaz de transferência de material genético, porém é clinicamente importante na transmissão de genes de resistência entre cepas de estafilococos e estreptococos (ACAR; MOULIN, 2012; FENG et al., 2000).

Mecanismos bioquímicos de resistência aos antibióticos

O exemplo mais importante de resistência é o causado pela inativação dos antibióticos β -lactâmicos. As enzimas envolvidas são as β -lactamases, que clivam o anel β -lactâmico das penicilinas e das cefalosporinas. A resistência cruzada entre as duas classes de antibióticos não é completa, porque algumas β -lactamases têm preferência pelas penicilinas e outras pelas cefalosporinas (Kiehlbauch et al. 2000; Fallis 2013).

Os estafilococos são a principal espécie de bactérias produtoras de β -lactamase, e os genes que codificam a enzima estão em plasmídeos que podem ser transferidos por transdução. O grave problema clínico representado pelos estafilococos resistentes secretores de β -lactamase foi enfrentado pelo desenvolvimento de penicilinas semissintéticas (metecilina) e de novos antibióticos β -lactâmicos

(monobactâmicos e carbapênicos) e de cefalosporinas (como cefamandol) que são menos susceptíveis à inativação (LEHAR et al., 2015).

O clorafenicol é inativado pela clorafenicol acetiltransferase, uma enzima produzida por cepas resistentes, tanto de microorganismo Gram-positivos, quanto Gram-negativos, sendo o gene de resistência transportado por plasmídeos. Nas bactérias Gram-positivas, a produção da enzima é indutível (MORALES G.; HERRERA; MUÑOZ R., 2007; SANTOS et al., 1992).

Os aminoglicosídeos são inativados por fosforilação, adenilação ou acetilação, e as enzimas necessárias são encontradas tanto nos microorganismos Gram-negativos quanto nos Gram-positivos. Os genes de resistência são transportados nos plasmídeos e vários são encontrados nos transposons (SANTOS et al., 2007).

O sítio de ligação dos aminoglicosídeos na subunidade 30S do ribossomo pode ser alterado por mutações cromossômicas. Uma alteração mediada por plasmídeo do local de ligação proteica na subunidade 50S também é a base da resistência a eritromicina e da diminuição da ligação das fluorquinolonas em razão de uma mutação pontual na DNA-girase A, que foi recentemente descrita. Uma RNA-polimerase DNA-dependente alterada, determinada por uma mutação cromossômica, foi relatada como a base da resistência à rifampicina (REITER et al., 2012; SOUZA, 2005).

Além de adquirir resistência aos β -lactâmicos suscetíveis à β -lactamase, algumas cepas de *S. aureus* tornaram-se até mesmo resistentes a alguns antibióticos que não são significativamente inativados pela β -lactamase, porque eles expressam uma proteína de ligação β -lactâmica adicional, codificada por um gene cromossômico mutado (DICKSON et al., 2006).

Um exemplo importante da diminuição da concentração do fármaco pé a resistência às tetraciclinas mediadas por plasmídeos, encontrada tanto nas bactérias Gram-positivas quanto Gram-negativas. Nesse caso, os genes de resistência nos plasmídeos codificam proteínas indutíveis na membrana bacteriana, que promovem efluxo de tetraciclinas dependente de energia, e daí a resistência. Esse tipo de resistência é comum e diminui em muito o valor terapêutico das tetraciclinas na medicina humana e veterinária. A resistência do *S. aureus* à eritromicina e a outros macrolídeos e as fluorquinolonas é também concretizada pelo efluxo dependente de energia. Inibidores de tais bombas podem ser usados como auxiliares para os antibióticos (TENOVER; TENOVER, 2006; THAMMAVONGSA et al., 2015).

A resistência à trimetropina é o resultado da síntese dirigida por plasmídeo da di-hidrofolato redutase, com afinidade baixa ou zero, pela trimetropina. Ela é transferida por transdução e pode ser disseminada pelos transposons (LISCH, 2013; MUNOZ-LOPEZ; GARCIA-PEREZ, 2010).

A resistência a sulfonamida em muitas bactérias é mediada por plasmídeos e resulta da produção de uma forma de di-hidropteorato síntese com baixa afinidade pelas sulfonamidas, porém, sem alteração na afinidade pelo PABA. Foram encontradas bactérias que causam infecções sérias transportando plasmídeos com genes de resistência tanto para as sulfonamidas quanto para trimetropina (DELLA LIBERA et al., 2010).

Resistência aos antibióticos atuais

O desenvolvimento mais preocupante de resistência ocorreu nos estafilococos, uma das causas mais comuns de infecções hematogênicas hospitalares, com muitas cepas que agora são resistentes a quase todos os antibióticos atualmente disponíveis. Além da resistência a alguns β -lactâmicos através

da produção de β -lactamase e de uma proteína de ligação β -lactâmica adicional, que também os torna resistentes a meticilina, o *S. aureus* também pode manifestar resistência a outros antibióticos (NARCISO et al., 2011), como se segue:

À estreptomicina (por causa de alteração nos sítios-alvo determinadas cromossomicamente);

Aos aminoglicosídeos em geral (por causa das alterações nos sítio-alvo e pela inativação das enzimas determinadas pelos plasmídeos);

Ao clorafenicol e aos macrolídeos (por causa de enzimas determinadas pelos plasmídeos);

À trimetropina (por causa da di-hidrofolato redutase resistente ao fármaco, codificada pelo transpóson);

Às sulfonamidas (por causa do aumento da produção de PABA determinado cromossomicamente);

À rifampicina (por causa dos aumentos no efluxo do fármaco determinados cromossomicamente e por plasmídeos);

Ao ácido fusídico (por causa da diminuição da afinidade ao sítio-alvo determinada cromossomicamente ou por causa da diminuição da permeabilidade ao fármaco codificada por plasmídeo);

Às quinolonas, por exemplo, ciprofloxacino e norfloxacino (por causa da redução da captura, determinada cromossomicamente) (TALÉNS-VISCONTI; GARRIGUES; CANTÓN, 2002).

As infecções por MRSA tornaram-se um problema importante, particularmente nos hospitais, onde elas podem disseminar-se rapidamente entre os pacientes com queimaduras ou ferimentos. Até recentemente, o glicopeptídeo vancomicina era o antibiótico de último recurso contra os MRSA, porém, de modo preocupante, cepas de MRSA mostrando diminuição da susceptibilidade a esse fármaco foram isoladas de pacientes hospitalizados nos EUA e no Japão, em 1997 e, mais recentemente, na comunidade britânica. As infecções por MRSA estão aumentando, nos EUA, sua prevalência aumentou de 11% - 13% em 1985/86, para 26% em 1998 (NAVES; TRINDADE; GONTIJO FILHO, 2012; SANTOS et al., 2007).

Os que prescrevem e os consumidores têm, também, que carregar a responsabilidade da explosão do problema da resistência. O uso indiscriminado de antibióticos nos seres humanos e na medicina veterinária, e seu uso nos alimentos para os animais, indubitavelmente encorajaram o crescimento de cepas resistentes. Alguns departamentos governamentais e reguladoras, desenvolveram medidas políticas e sociais para conter tais excessos, e estas foram, pelo menos, parcialmente, bem sucedidas (WANNMACHER, 2004).

O assunto acerca do declínio da eficácia dos antibióticos não tem a ver, entretanto, apenas com as contramedidas bacterianas. Houve um declínio no interesse da indústria farmacêutica na pesquisa de novos antibióticos. Historicamente, a área foi uma das sustentações da indústria, porém, a maioria dos fármacos disponíveis hoje é o resultado de alterações incrementais nas estruturas de número relativamente pequeno de estruturas moleculares, tais como o núcleo β -lactâmico. Por consenso, admite-se que os dias em que era possível descobrir fármacos novos e efetivos dessa maneira, já passaram a muito tempo (LEHAR et al., 2015).

Entretanto, a natureza equipou os microorganismos com mecanismos adaptativos amigavelmente efetivos para superar nossas melhores estratégias terapêuticas, e, assim, vários, sem esforço, mantiveram o passo com nossas tentativas de erradicá-los (SANTOS et al., 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como demonstrado em diversas formas, os agentes microbiológicos ainda são um risco para a raça humana, uma vez que nosso atual arsenal contra eles não se torna satisfatório, onde, bactérias como a estudada acima, o *S. aureus*, possuem mecanismos de resistência de diversas maneiras. O *S. aureus* por si só já é um grande risco, o que antigamente se dava muito em hospitais, hoje pode ser encontrado até mesmo em comunidade, por mais que não tão agressivo, ainda um enorme risco, já que não pode ser tratado da maneira que se deve, em muitos casos, podemos encontrar ainda cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, assim como *Mycobacterium tuberculosis*, o qual um dia foi considerado facilmente tratável, hoje em dia causa mais mortes no mundo, do que a malária e AIDS somadas.

Diante do exposto, isso se deve ao uso indiscriminado, à venda sem controle, e pela falta de pesquisa com novas metodologias de combate aos mesmos. No caso do *S. aureus*, que já demonstra uma capacidade enorme de produzir resistência, desde que se descobriu a primeira forma de combate (1940), até os dias atuais, pouco foi feito nesse sentido. Muitos estudos são direcionados neste sentido, de mesclarem tratamento com moléculas sintéticas e extratos naturais, porém, ainda não é o suficiente.

Conscientizar a população do uso correto, junto a novas formas de tratamento, pode ser possível encontrar um controle adequado para as infecções causadas pelos mais diversos microorganismos e assim, melhorar a qualidade de vida dos seres humanos.

REFERÊNCIAS

- ACAR, J. F.; MOULIN, G. Antimicrobial resistance : a complex issue Pre-existence of antimicrobial resistance determinants Origin of antimicrobial resistance determinants. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, v. 31, n. 1, p. 23–31, 2012.
- ALEXANDRE VRANJAC. Staphylococcus Aureus/Intoxicação Alimentar. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica., 2013.
- ALÓS, J. I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*, 2015.
- BAYM, M. et al. Multidrug evolutionary strategies to reverse antibiotic resistance. *Science (New York, N.Y.)*, v. 351, n. 6268, p. aad3292, 2016.
- BERQUÓ, L. S. et al. Utilização de medicamentos para tratamento de infecções respiratórias na comunidade *Revista de Saúde Pública*, 2004.
- DELLA LIBERA, A. M. M. et al. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from meat-producing ewes with mastitis. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 2010.
- DEURENBERG, R. H.; STOBBERINGH, E. E. The evolution of *Staphylococcus aureus* *Infection, Genetics and Evolution*, 2008.
- DICKSON, R. A. et al. Antimicrobial, resistance-modifying effects, antioxidant and free radical scavenging activities of *Mezoneuron benthamianum* Baill., *Securinega virosa* Roxb. & Willd. and *Microglossa pyrifolia* Lam. *Phytotherapy Research*, v. 20, n. 1, p. 41–45, 2006.
- FALLIS, A. . ANTIBIOTICOS BASES MICROBIOLÓGICAS DEL USO DE ANTIMICROBIANOS. *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2013.
- FÈBREGA, A. et al. Mechanism of action of and resistance to quinolones *Microbial Biotechnology*, 2009.
- FENG, Q. L. et al. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Journal of Biomedical Materials Research*, v. 52, n. 4, p. 662–668, 2000.

- GARZONI, C.; KELLEY, W. L. Staphylococcus aureus: new evidence for intracellular persistence Trends in Microbiology, 2009.
- HOEFEL, H.; LAUTERT, L. Administração endovenosa de antibióticos e resistência bacteriana: responsabilidade da enfermagem. Revista Eletrônica de Enfermagem, v. 8, n. 3, p. 441–449, 2009.
- HOLMES, N. E.; JOHNSON, P. D. R.; HOWDEN, B. P. Relationship between vancomycin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-intermediate S. aureus, high vancomycin MIC, and outcome in serious S. aureus infections Journal of Clinical Microbiology, 2012.
- KELLIE, S. M.; TIMMINS, A.; BROWN, C. A statewide collaborative to reduce methicillin-Resistant staphylococcus aureus bacteremias in New Mexico. Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety, v. 37, n. 4, p. 154–162, 2011.
- KIEHLBAUCH, J. A. et al. Use of the national committee for clinical laboratory standards guidelines for disk diffusion susceptibility testing in New York State laboratory. Journal of clinical microbiology, v. 38, n. 9, p. 3341–3348, 2000.
- LEHAR, S. M. et al. Novel antibody–antibiotic conjugate eliminates intracellular S. aureus. Nature, v. 527, n. 7578, p. 323–8, 2015.
- LEONHARDT, C. et al. Single-cell mRNA transfection studies: Delivery, kinetics and statistics by numbers. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, v. 10, n. 4, p. 679–688, 2014.
- LIMA, M. F. P. et al. Staphylococcus aureus E AS INFECÇÕES HOSPITALARES – REVISÃO DE LITERATURA. Uningá, 2015.
- LINARES RODRÍGUEZ, J. F.; MARTÍNEZ MENÉNDEZ, J. L. Resistencia a los antimicrobianos y virulencia bacteriana Enfermedades infecciosas y microbiología clínica, 2005. Disponível em: <<https://0-dialnet.unirioja.es/diana.uca.es/servlet/articulo?codigo=3078215&info=resumen&idioma=SPA>>
- LISCH, D. How important are transposons for plant evolution? Nature Reviews Genetics, 2013.
- MADIGAN, M. T. et al. Microbiologia de Brock. [s.l.: s.n.]. v. 2
- MIRANDA-NOVALES, G. M. Resistencia antimicrobiana del Staphylococcus aureus en México. Boletín médico del Hospital Infantil de México, v. 68, n. 4, p. 262–270, 2011.
- MORALES G., Y. E.; HERRERA, M. C.; MUÑOZ R., J. Cloranfenicol , un antibiótico clásico como alternativa en el presente Chloramphenicol , a classic antibiotic as an alternative for the present. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, v. 38, n. 1870– 0195, p. 58–69, 2007.
- MOSTOFISKY, E.; LIPSITCH, M.; REGEV-YOCHAY, G. Is methicillin-resistant Staphylococcus aureus replacing methicillin-susceptible S. aureus? Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 66, n. 10, p. 2199–2214, 2011.
- MUNOZ-LOPEZ, M.; GARCIA-PEREZ, J. DNA Transposons: Nature and Applications in Genomics. Current Genomics, 2010.
- NABER, C. K. Staphylococcus aureus bacteremia: epidemiology, pathophysiology, and management strategies. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 48 Suppl 4, n. Supplement_4, p. S231-7, 2009.
- NARCISO, A. et al. Susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010. Acta Urológica, v. 1, n. Março, p. 16–21, 2011.
- NAVES, K. S. C.; TRINDADE, N. V. DA; GONTIJO FILHO, P. P. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infection: risk factors and clinical outcome in non-intensive-care units. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2012.
- OLIVEIRA, F. L.; SERRA, M. C. DO V. F. Infecções em queimaduras: revisão. Revista Brasileira de Queimaduras, v. 10, n. 3, p. 96–99, 2011.
- PAZIAN, G. M.; SASS, Z. F. S. Resistência bacteriana a antibióticos. Rev. Cesumar-Ciências Humanas e Sociais Aplicadas, v. 11, n. 1, p. 157–163, 2006.
- PRÉVOST, G.; COUPPIE, P.; MONTEIL, H. Staphylococcal epidermolysins. Curr.Opin.Infect.Dis., v. 16, n. 0951–7375,

- p. 71–76, 2003.
- RANG, H.P., RITTER, J.M., FLOWER, R.J., HENDERSON, G. Rang & Dale's Pharmacology, 8th Edition | Humphrey Rang, James Ritter, Rod Flower, Graeme Henderson | ISBN 9780702053627. [s.l.: s.n.].
- REITER, K. C. et al. Rifampicin fails to eradicate mature biofilm formed by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2012.
- RODRÍGUEZ-NORIEGA, E. et al. La evolución de la resistencia bacteriana en México, 1973-2013. *Biomédica*, v. 34, p. 181, 2013.
- ROMERO, J. P.; MONDRAGÓN, E. I. Sobre la resistencia bacteriana hacia antibióticos de acción bactericida y bacteriostática. *Revista Integración Escuela de Matemáticas Universidad Industrial de Santander Rev. Integr. Temas Mat*, v. 32, n. 1, p. 101–116, 2014.
- RYU, S. et al. Colonization and infection of the skin by *S. aureus*: Immune system evasion and the response to cationic antimicrobial peptides. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 15, n. 5, p. 8753–8772, 2014.
- SANTOS, D. O. et al. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 43, n. 6, p. 413–423, 2007.
- SANTOS, J. C. DOS et al. Avaliação da eficácia da associação gentamicina e cloranfenicol no tratamento de endometrites puerperais. *Rev. méd. Minas Gerais*, v. 2, n. 2, p. 66–70, 1992.
- SILVA, J. F. M.; FEITOSA, A. C.; RODRIGUES, R. M. STAPHYLOCOCCUS AUREUS EM ALIMENTOS. *DESAFIOS - Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins*, 2017.
- SOUZA, M. V. N. Rifampicina, um importante fármaco no combate à tuberculose. *Revista Brasileira de Farmácia*, 2005.
- TAFUR, D.; VILLEGAS, V. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infectio*, v. 12, n. 3, p. 217–226, 2008.
- TALÉNS-VISCONTI, R.; GARRIGUES, T. M.; CANTÓN, E. Mecanismos de resistencia bacteriana a las quinolonas. *Revista Espanola de Quimioterapia*, 2002.
- TENOVER, F. C.; TENOVER, F. C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *The American Journal of Medicine*, v. 119, n. 6 Suppl 1, p. S3-10; discussion S62-70, 2006.
- TETRATIONATO, C.; HIDR, S. *Manual Básico de Microbiología*. Cultimed, 2010.
- THAMMAVONGSA, V. et al. Staphylococcal manipulation of host immune responses. *Nature reviews. Microbiology*, v. 13, n. 9, p. 529–43, 2015.
- VARGAS, J.; MÁTTAR, S.; MONSALVE, S. Bacterias patógenas con alta resistencia a antibióticos: estudio sobre reservorios bacterianos en animales cautivos en el zoológico de Barranquilla. *Infectio*, v. 14, n. 1, p. 6–19, 2010.
- WANNMACHER, L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida? *ISSN 1810-0791*, 2004.