

Fatores de resistência e virulência do *Staphylococcus aureus* - Uma breve revisão

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.013-005>

Bruna Ribeiro Sued-Karam

Doutora

Laboratório de Bacteriologia Aplicada a Saúde Única e Resistência Antimicrobiana (LabSUR), Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

Julianna Giordano Botelho Olivella

Doutora

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Guilherme Goulart Cabral-Oliveira

Mestre

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Paula Marcele Afonso Pereira-Ribeiro

Doutora

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

E-mail: paulafonso.bio@gmail.com

RESUMO

Introdução: *Staphylococcus aureus* é um patógeno oportunista responsável por uma ampla gama de infecções em humanos e capaz de se adaptar rapidamente a antibióticos anti-estafilocócicos e tornar-se resistente a várias classes de antibióticos (multirresistentes). O biofilme- produzindo *S. aureus* tornou-se notório por causar várias infecções e crônicas infecções devido à sua capacidade de resistir ao tratamento terapêutico através da formação de biofilmes sobre abióticos e superfícies bióticas. Esta breve revisão da literatura discute aspectos do antimicrobiano fatores de resistência e virulência de *S. aureus*. **Métodos:** As buscas na literatura foram realizada utilizando artigos indexados no PubMed publicados entre 2010 e 2023 para identificar estudos relevantes para a revisão. **Resultados:** O sucesso de MRSA é consequência da a maioria dos fatores de virulência produzidos pelo *S. aureus* combinados com resistência a β -lactâmicos e resistência a outras classes de antibióticos. Fixação de *S. aureus* a implantes médicos e hospedeiro e o estabelecimento de um biofilme maduro desempenham um papel importante na persistência de infecções crônicas. *S. aureus* tem mostrado um número crescente de toxinas e outras determinantes de virulência produzidos por eles, correlacionando-se com doenças graves. **Conclusão:** Resistência a antibióticos e capacidade de formação de biofilme contribuem para o sucesso do *S. aureus* como patógeno humano em ambientes de saúde e comunidade.

Palavras-chave: Biofilmes, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, Patogénico, Revisar, Virulência.

1 INTRODUÇÃO

Staphylococcus são cocos Gram-positivos em agrupamentos que produzem catalase, imóvel, não-formação de esporos e Opcional anaeróbios. É microbiologicamente caracterizado com uma medida de 0,5–1,5µm de diâmetro e é agrupado como irregular cluster. O desenvolvimento de técnicas moleculares de pesquisa permitiu ampliar nomenclatura das espécies. O gênero *Staphylococcus* é composto por 72 espécies e 30 sub- espécies validadas. Os estafilococos fazem parte da microbiota fisiológica da pele e as membranas mucosas (flora nasal) de seres humanos e animais. São comuns associada a infecções oportunistas, cujo impacto é frequentemente acentuado por resistência antimicrobiana ^(1,2,3,4).

Staphylococcus codifica tanto para a proteína estafilocócica A quanto para a coagulase enzima; Esses dois fatores têm importância diagnóstica, pois são utilizados para diferenciar coagulase-positiva *Staphylococci* (CoPS) De coagulase negativa *Staphylococci* (CoNS). Espécies de CoPS, têm capacidade de coagular o plasma sanguíneo de mamíferos ^(1,5,6). CoPS incluindo sete espécies: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus delphini*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus pseudintermedius*, *Staphylococcus lutrae*, *Staphylococcus schleiferi* ssp. *coagulantes* e *Staphylococcus hyicus* ^(1,7).

Na prática clínica, o *S. aureus* é considerado o mais virulento entre os *Staphylococcus*. É um patógeno oportunista responsável por uma ampla gama de infecções em humanos, como infecções de pele, pneumonia, intoxicação alimentar ou sepse. O natural reservatórios para *S. aureus* são humanos. Historicamente, *S. aureus* foi capaz de se adaptar rapidamente a antibióticos anti-estafilocócicos e tornam-se resistentes a várias classes de antibióticos. O *S. aureus resistente à meticilina* (MRSA) surgiu pela primeira vez em 1961 e rapidamente se tornou um principal causa de infecções nosocomiais. Hoje, resistente à meticilina associada ao hospital *S. aureus* (HA-MRSA) é um patógeno multirresistente e um dos mais comuns bactérias responsáveis por infecções e surtos hospitalares. A cepa de MRSA encontrados em hospitais também são encontrados em ambientes comunitários (CA-MRSA) ^(1,7,8,9). O biofilme *S. aureus* tornou-se notório por causar vários infecções, como endocardite e sepse, e infecções crônicas devido à sua capacidade de resistir ao tratamento terapêutico formando biofilmes em abióticos (dispositivos médicos de habitação) e superfícies bióticas (tecido cardíaco, cartilagem e feridas crônicas). O biofilme relacionado a resistência antimicrobiana deve-se, em parte, à presença de algumas células dormentes de *S. aureus* (também conhecidas como células persistentes) envoltas por seu biofilme. Essas células mantêm sua dormência durante o tratamento antimicrobiano e tornar-se ativo assim que o tratamento for retirado, causando assim uma infecção recorrente crônica. As infecções relacionadas ao biofilme estão associadas a aumento da morbidade e mortalidade (até 66%), com dispositivos médicos infectados frequentemente necessitando de remoção cirúrgica e aumento do tempo de internação. O desafio de O desenvolvimento de terapêutica para tratar

infecções por biofilme estafilocócico é agravado pela existência de múltiplos mecanismos de biofilme em *S. aureus* ^(3,10,11,12,13).

Esta breve revisão da literatura discute aspectos da resistência antimicrobiana e fatores de virulência do *Staphylococcus aureus*.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão narrativa. As revisões narrativas são informadas por uma ampla análise da literatura e possibilitar o aprofundamento do conhecimento. As buscas na literatura foram realizadas utilizando artigos indexados no PubMed publicados entre 2010 e 2022 para identificar estudos relevantes para a revisão. Os termos de busca incluíram: "*Staphylococcus*", "*Staphylococcus aureus*", "*resistência a Staphylococcus aureus*", "*virulência de Staphylococcus aureus*", "*Biofilme de Staphylococcus aureus*", "*CA-MRSA*" e "*HA-MRSA*". As listas de referência de todos os artigos recuperados foram verificadas quanto a referências adicionais relevantes. Estudos publicados em inglês foram considerados nesta revisão.

3 RESULTADOS

3.1 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Staphylococcus aureus foi reconhecido pela primeira vez como o agente etiológico do supurativo abscessos há mais de 130 anos. Hoje, é um dos mais infames e difundidos patógenos bacterianos, causando um número difícil de estimar de infecções de pele não complicadas e provavelmente centenas de milhares a milhões de infecções invasivas mais graves globalmente por ano. É um patógeno humano gram-positivo comum envolvido em ambas as infecções comunitárias e nosocomiais devem apresentar fatores de virulência responsáveis por ligar, colonizar, invadir e evitar o sistema imunológico do hospedeiro ^(14,15,16).

As colônias típicas de *S. aureus* são de cor amarela – por causa dos pigmentos carotenoides – liso, levemente elevado e hemolítico (betahemólise) a partir da produção de hemolisina em 5% ágar sangue de carneiro. Testes positivos para catalase e coagulase e b manitol desoxirribonuclease ser utilizada como método de identificação em laboratório. A cultura seletiva Meio comumente usado é ágar salgado-manitol, sua hipertonidade ajuda a selecionar *Estafilococos* ^(3,17).

O *S. aureus* coloniza de forma estável a pele humana, a nasofaringe e/ou o períneo de aproximadamente um terço da população humana, e estima-se que cerca de 15%-30% dos adultos saudáveis são portadores nasais de *S. aureus*. No entanto, *S. aureus* também pode se tornar um patógeno oportunista, que se replica e se dissemina para muitos locais diferentes, responsável por uma ampla gama de doenças clínicas, como infecções de pele e tecidos moles (impetigo, foliculite ou síndrome da pele escaldada), associado a cateter intravenoso Infecções alimento envenenamento

tóxico choque síndrome osteomielite Pneumonia endocardite, abscessos profundos ou infecções da corrente sanguínea, que estão associados a morbidade e mortalidade significativas (7,14,18).

Altos níveis de uso de antibióticos em ambientes de saúde selecionados fortemente para HA-MRSA que atingiu níveis de mais de 50% de todos os *S. aureus* isolados em alguns países. HA-Infecções por MRSA também foram associadas a maior mortalidade e prolongamento da duração da doença. em comparação com *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) (19).

MRSA foi inicialmente reconhecido como patógeno nosocomial. O primeiro caso definitivo de CA-MRSA foi relatado em 1993 na Austrália Ocidental. Posteriormente, o CA-MRSA foi identificada nos Estados Unidos em crianças que morreram entre 1997 e 1999. Atualmente A cepa CA-MRSA USA300, um clone CA-MRSA particularmente bem-sucedido para PVL-positivo, é um principal causa de infecções por CA-MRSA nos Estados Unidos e Canadá. Em 2005, uma variante dos EUA300 surgiu na América do Sul (Colômbia) designado USA300 América Latina Variante e se espalhou rapidamente. No Brasil, o CA-MRSA é um patógeno emergente para aproximadamente um terço de todas as cepas de *S. aureus* isoladas de crianças com infecções adquiridas na comunidade, no entanto, essas infecções têm sido pouco descritas. Um estudo no Brasil relatou uma taxa de prevalência de 0,9% de colonização nasal por CA-MRSA entre pessoas saudáveis que vivem na comunidade (8,20,21).

3.2 RESISTÊNCIA AO *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

A rápida aquisição, em poucos anos, da resistência antibiótica pelo *S. aureus* é um problema significativo para o tratamento de infecções humanas causadas por este organismo (**Figura 1º**). A resistência à penicilina, o primeiro antibiótico beta-lactâmico descoberto contra *S. A infecção por aureus*, foi documentada em 1942. Início do *S. aureus* resistente à penicilina (PRSA) produzindo uma enzima beta-lactamase (penicilinase) extracelular, conferida pelo *blaZ* gene, que inativou o antibiótico através da hidrólise do anel beta-lactâmico. O adaptabilidade das bactérias para combater antibióticos através de mutações e outros mecanismos levaram à resistência à penicilina. Hoje, a grande maioria dos isolados de *S. aureus* é resistente a penicilina. Para neutralizar essa resistência, no final da década de 1950, novos betalactâmicos semissintéticos foi desenvolvido antibiótico (metecilina). Em 1961, o primeiro relato de resistência à meticilina, já foi publicado no Reino Unido. Desde então, *S. aureus* resistente à meticilina – MRSA, tem se espalhado pelo mundo, e sua prevalência vem aumentando. Na década de 1970, Houve ampla resistência a este grupo semissintético resistente à penicilinase antimicrobianos. MRSA tem sido isolado em ambientes comunitários é caracterizado por multirresistência, sendo resistente, em graus variados, a outros antibióticos, tais como macrolídeos, aminoglicosídeos, tetraciclínas ou fluoroquinolonas (7,14,22,23,24).

A resistência é devida à proteína ligadora de penicilina modificada (PBP2a) codificada pelo gene *mecA*. A presença de PBP2a confere resistência a todos os antibióticos beta-lactâmicos. O gene

mecA é um elemento genético móvel (Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* - SCCmec) que podem carregar genes de resistência a outras classes de fármacos, configurando o microrganismo multirresistente ^(9,22).

Desde os primeiros relatos do SCCmec I, II e III, no início dos anos 2000, vários SCCmec elementos têm sido relatados por diferentes pesquisadores em todo o mundo, e além de serem adotados como ferramenta da epidemiologia molecular em cenários de saúde, esses elementos têm sido utilizados na pesquisa da evolução de *Staphylococcus*. O SCCmec caracteriza-se por Regiões terminais de repetição, dois componentes genéticos essenciais (o complexo genético *CCR* (CCR) e o complexo gênico *mec*) e as regiões do ferro-velho (J) foram descritas. Com base em a natureza dos complexos gênicos *mec* e *ccr* e posteriormente classificados em subtipos de acordo com diferenças no DNA da região "J", quatorze tipos diferentes de SCCmec têm foram identificados (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV). O SCCmec elemento é inserido no *locus orfX* do genoma de *S. aureus*. HA-MRSA é encontrado em Os SCCmec I, II e III, enquanto o CA-MRSA é encontrado nos SCCmec IV ou V e são suscetíveis a outros antimicrobianos que não os beta-lactâmicos ^(9,22,23,25,26,27,28).

Estes *S. aureus* resistentes a drogas beta-lactâmicas podem ocorrer em pessoas saudáveis que não apresentam fatores de risco clássicos para MRSA. O MRSA é desenvolvido quando a MSSA adquire e insere um SCCmec (*mecA*) em seu genoma (**Figura 2**) ⁽⁹⁾.

Em 2011, um novo tipo de gene *mec* foi descoberto em *S. aureus* que compartilha aproximadamente 70% de identidade da sequência de nucleotídeos com *mecA*. Este *mec* homólogo foi designados como *mecC*. Isolados de *S. aureus* que abrigam o gene *mecC* foram isolados de humanos em diferentes países. O *mecC* está localizado em um novo tipo de SCCmec XI e apresenta 63% de identidade de homologia ao PBP2a codificado por *mecA* ^(2,26,27).

A resistência aos antibióticos beta-lactâmicos tem sido observada em alguns *mecA*- ou *mecC*-isolados de *S. aureus* negativos. Os primeiros estudos da década de 1980 atribuíram essa oxacilina de baixo nível e/ou resistência da meticilina à hiperprodução de beta-lactamase. Beta-lactamase produzir por ativação de um gene chamado *gene blaZ*. Hiperprodutores de beta-lactamases (BHP), denominado *S. aureus* resistente à oxacilina limítrofe (BORSA), recupera a suscetibilidade após a introdução de um inibidor de beta-lactamases ^(9,29).

Um novo antibiótico foi então necessário para tratar essas infecções que não necessitavam anexo ao site PBP2a. Em 1958, a vancomicina, um glicopeptídeo, foi aprovada para uso em humanos, mas foi usado pela primeira vez para tratar infecções por MRSA em um ambiente hospitalar no final do ano Anos 1980. A resistência à vancomicina foi descoberta em enterococos na década de 1980, e na Na década de 1990, no Japão, o primeiro caso de redução da suscetibilidade de *S. aureus* à vancomicina foi notificados (vancomicina-intermediário *S. aureus* – VISA). Estudos posteriores indicaram que o fenótipo VISA é frequentemente precedido por um fenótipo intermediário conhecido

no laboratório clínico como VISA heterogêneo (hVISA). Um fenótipo hVISA refere-se a uma população de células mistas, derivada originalmente de uma única colônia de *S. aureus*, na qual a maioria das células têm pouca ou nenhuma resistência à vancomicina e uma subpopulação de células é resistente ao antibiótico ao nível da VISA. Com o uso continuado de vancomicina, o primeiro caso de *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA) foi relatado em 2002, nos Estados Unidos. A resistência completa à vancomicina em *S. aureus* é conferida pelo *operon* *vanA*. A vancomicina interfere com a síntese de peptidoglicanos de parede celular em estágio avançado, formando ligações de hidrogênio covalentes com o penúltimo D-alanil-D-alanina. A síntese da parede celular é complexos vancomicina-pentapeptídeo inibidos e ligados se acumulam dentro da célula. Também houve casos de infecções por hVISA, VISA e VRSA relatados de todos os continentes^(14,23).

Figura 1 - Linha do tempo delineando o advento das terapias antibióticas e o subsequente surgimento de *S. aureus* resistente a antibióticos.

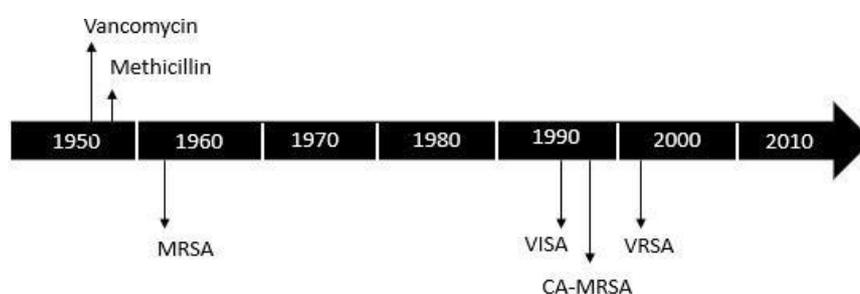
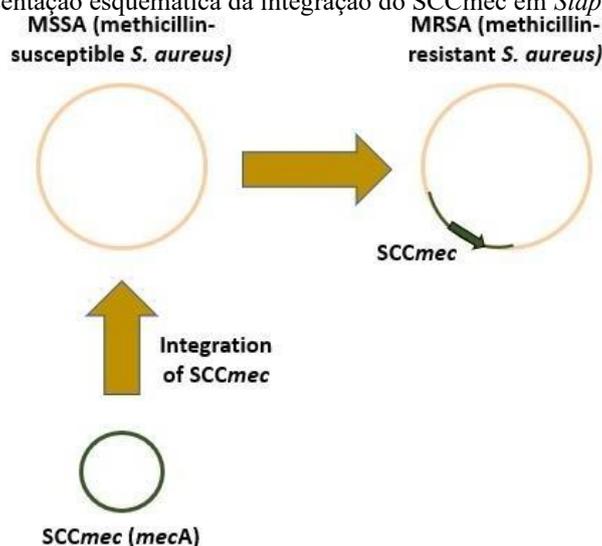


Figura 2 - Representação esquemática da integração do SCCmec em *Staphylococcus aureus*.



3.3 CAPACIDADE DE PRODUÇÃO DE BIOFILME E OUTROS FATORES DE VIRULÊNCIA

Biofilmes bacterianos são comunidades complexas de organismos contendo camadas de bactérias dentro de um glicocálice. Um biofilme maduro contém tridimensionais específicas estruturas referidas como torres ou cogumelos separados por canal cheio de fluido. Biofilme- capacidade formadora contribuir para o sucesso de *S. aureus* como patógeno humano em ambos saúde e ambientes comunitários. A capacidade de *S. aureus* de formar biofilmes em implantados dispositivos médicos ou

tecido danificado do hospedeiro também é um fator de virulência chave para este patógeno, especialmente em ambientes de saúde onde o uso de antibióticos é alto e tal formação de biofilme representa um mecanismo de sobrevivência para a bactéria ^(30,31,32).

Semelhante a qualquer outro biofilme bacteriano, o *biofilme de S. aureus* também possui dois filmes distintos componentes – água (cerca de 97%) e a matéria orgânica que inclui EPS e microcolônias. O EPS constitui cerca de 50 a 90% da matéria orgânica total de um biofilme e é um complexo de diferentes substâncias poliméricas, como o DNA extracelular (eDNA), proteínas e polissacarídeos. O principal componente do EPS é o polissacarídeo adesina intercelular (PIA), também conhecido como poli-N-acetil-glucosamina (PNAG). PIA são catiônicos por natureza e desempenham um papel significativo na colonização, biofilme formação e infecções relacionadas ao biofilme, evasão imunológica, resistência a antimicrobianos e fagocitose. *S. aureus* EPS também contém uma gama de proteínas, incluindo acumulação proteínas associadas (Aap), proteína de ligação à superfície A (Spa), proteína ligadora de fibrinogênio (FnBP) A e B, proteína ligadora da matriz extracelular (Embp), fibras amiloides e *S. proteína* ligadora de superfície aureus (SasG). Em *S. aureus*, a formação de biofilme é codificada principalmente por diferentes genes, gene das proteínas ligadoras de fibrinogênio (*FIB*), proteínas ligadoras de fibronectina genes (*fnbA* e *fnbB*), genes de adesão intercelular (*icaA*, *icaB*, *icaC* e *icaD*), fator de aglomeração (*clfA* e *clfB*), proteína ligadora de elastina (*ebps*), proteína ligadora de laminina (*eno*), proteína ligadora de colágeno (*CAN*) e genes de sialoproteína óssea. São covalentes ligados a peptidoglicanos da parede celular de bactérias como MSCRAMMs (superfície microbiana componentes que reconhecem moléculas de matriz adesiva), um importante fator de biofilme produção ^(3,12).

O principal componente do biofilme, PIA, é sintetizado por quatro genes, *icaA*, *icaD*, *icaB*, e *icaC*, codificada pelo *operon* *icaADBC* (**Figura 3**) e medeia a adesão célula-célula e produção de limo. As proteínas transmembrana, IcaA e IcaD, funcionam em conjunto como uma N-acetilglucosaminiltransferase para sintetizar oligômeros PNAG menores que 20 resíduos em comprimento. IcaC é uma proteína de membrana que se acredita transportar IcaAD-sintetizado oligômeros através da membrana celular. IcaC também está envolvido na formação de oligômeros de PIA/PNAG. A proteína IcaB, que pode ser encontrada em associação com o superfície celular bacteriana e sobrenadantes de cultura, desacetilatos PIA/PNAG resultando em um polímero carregado positivamente. Acredita-se que a desacetilação promova a interação de PIA/PNAG com a superfície celular carregada negativamente. Um quinto gene, *icaR*, é negativo regulador do *icaADBC* ^(12,30,32). Usando isolados clínicos de *S. aureus*, foi relatado que cepas de MRSA expressam um *O fenótipo de biofilme* independente de *icaADBC in vitro*, que é dependente do proteínas ligadoras de fibronectina (A e B) e a autolisina principal (Atl) ⁽¹⁰⁾.

O estilo de vida patogênico de *S. aureus* é facilitado por uma ampla gama de virulência

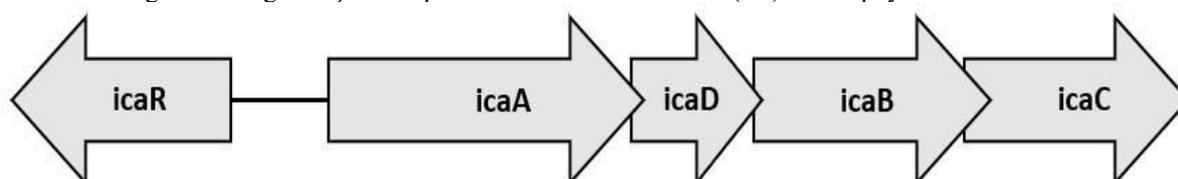
incluindo toxinas, proteases, aderinas e fatores imunomoduladores. *S. aureus* produz um arsenal de toxinas formadoras de poros (TFP) que matam as células hospedeiras, combatendo assim respostas imunes e liberação de nutrientes do hospedeiro. Os três principais TFP são: alfa-hemolisina (ou Hla), leucocidina de Panton-Valentine (PVL) e leucocidina AB. *S. aureus* exibe vários outros fatores de virulência, como catalase, coagulase, proteína A e muitas outras toxinas que contribuem para a sua patogenicidade e permitem que ele escape do sistema imunológico do hospedeiro ^(25,33,34).

Alfa-hemolisina – Hla, foi o primeiro TFP reconhecido e é considerado como uma chave fator de virulência de *S. aureus*. É uma toxina extremamente conservada (99%), codificada pelo genoma central citotoxina que se reúne em um poro homo-heptamérico. A toxina alfa contribui para o *S. patogênese aureus* da infecção da pele e pneumonia, inibe a fagocitose de macrófagos, e promove a morte desses fagócitos em conjunto com o LukAB secretado. Toxina alfa também regula a autofagia do hospedeiro, permitindo que o *S. aureus* se torne tolerado pelo hospedeiro por downregulation da expressão do receptor da toxina ^(33,35). A PVL é uma exotoxina que apresenta forte atividade lítica contra células de defesa do hospedeiro, tais como: polimorfonucleares neutrofilicos humanos, monócitos, macrófagos e neutrófilos de coelho mas não neutrófilos murinos *in vitro*. A formação de poros requer a presença dos dois componentes da toxina, LukS-PV e LukF-PV, codificados por *lukS-PV* e *lukF-PV* Genes. A LPV agrava muitas infecções, como infecção de pele e tecidos moles, necrosante pneumonia, infecções das articulações ósseas e até bacteremia. A prevalência do *gene pvl* tem sido menos comum em isolados de MSSA do que em MRSA. O *locus do gene pvl* representa um marcador genético estável de cepas de CA-MRSA ^(36,37).

Enquanto outras leucocidinas são toxinas secretadas, a leucocidina AB (LukAB) é encontrada ambos secretados para o meio extracelular e associados ao envelope celular bacteriano. A classificação de LukAB segue um processo de várias etapas controlado pelo envelope celular, resultando em deposição diferencial da toxina na célula bacteriana ou na extracelular meio, dependente das condições de crescimento. LukAB, parece ser a principal toxina responsável pela morte celular primária de leucócitos polimorfonucleares (PMN) durante infecção em cultura de tecidos e prejudica a função e mata as células apresentadoras de antígenos, potencialmente reduzindo a defesa do hospedeiro e a memória imunológica necessária para combater infecções atuais e subsequentes ^(34,38,39).

CA-MRSA geralmente diferem de HA-MRSA pelo fato de serem portadores de um fago toxina codificada denominada Leucocidina de Panton-Valentine (PVL) ^(8,9).

Figura 3 - Organização do operon de adesão intercelular (*ica*) em *Staphylococcus aureus*.



4 CONCLUSÃO

Uma alta prevalência de resistência antimicrobiana não só à meticilina, mas também a Acreditava-se que outros antimicrobianos tivessem correlações com o uso inadequado de antimicrobianos, de modo que a prevalência de MRSA ainda é utilizada como indicador de boa infecção práticas de controle e prevenção e adequação da prática antimicrobiana. O rápido e o diagnóstico preciso da resistência antimicrobiana em *S. aureus* é crucial para o início precoce início da antibioticoterapia dirigida e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes. *S. aureus* é um importante patógeno que causa uma variedade de infecções. A capacidade de desenvolver o biofilme varia entre os diferentes *isolados de S. aureus*. A formação de biofilmes em dispositivos médicos de longa permanência permitem que o *S. aureus* escape das respostas imunes do hospedeiro e estabelecer infecções crônicas. Múltiplos fatores ambientais, incluindo nutrientes, agentes antibacterianos, pH, temperatura, e assim por diante podem induzir respostas de estresse e podem afetam profundamente os estágios de formação do biofilme, incluindo a fixação inicial, maturação e desapego. A formação de um biofilme diminui a suscetibilidade a antimicrobianos e defesas imunológicas, tornando essas infecções difíceis de erradicar. Ano compreensão da colonização, transmissão, fatores de risco para progressão para infecção e Condições que promovam o surgimento de resistências possibilitarão a otimização de estratégias para controlar efetivamente o MRSA.

DECLARAÇÃO DE DIVULGAÇÃO

Os autores divulgam quaisquer relações financeiras e pessoais com outras pessoas ou organizações que poderiam influenciar inadequadamente seu trabalho. Todos os autores declaram que eles não têm interesses concorrentes.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores desta revisão escreveram o manuscrito.



REFERÊNCIAS

Balbustkaya AA, Dmitrenko OA, Skvortsov VN. The modern characteristics of species identification of coagulase-positive bacteria of *Staphylococcus* genus. *Klin Lab Diagn.* 2017;62(8):497-502.

Loncaric I, Küber-Heissb A, Posautz A, Ruppitsch W, Lepuschitz S, Schauer B, et al. Characterization of *mecC* gene-carrying coagulase-negative *Staphylococcus* spp. isolated from various animals. *Vet Microbiol.* 2019;230:138-144.

Silva-Santana G, Cabral-Oliveira GG, Oliveira DR, Nogueira BA, Pereira-Ribeiro PMA, Mattos-Guaraldi AL. *Staphylococcus aureus* biofilms: an opportunistic pathogen with multidrug resistance. *R Med Microbiol.* 2021;32(1):12-21.

List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) (2023). *Staphylococcus*. Disponível em: <https://lpsn.dsmz.de/search?word=staphylococcus>.

Beça N, Bessa LJ, Mendes A, Santos J, Leite-Martins L, Matos AJF, da Costa PM.. Coagulase-positive *Staphylococcus*: Prevalence and antimicrobial resistance. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2015;51(6):365-71.

Sued-Karam BR, Pereira-Ribeiro PMA. *Staphylococcus warneri*: brief literature review. *Braz J Health Review.* 2022;5(2):4423-4429.

Sanchini A. Recent developments in phenotypic and molecular diagnostic methods for antimicrobial resistance detection in *Staphylococcus aureus*: A narrative review. *Diagnostics.* 2022;12:208.

Argudín MA, Deplano A, Nonhoff C, Yin N, Michek C, Martiny D, et al. Epidemiology of the *Staphylococcus aureus* CA-MRSA USA300 in Belgium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(11):2335-2347.

Tara T, Khan Z, Ali H, Sardar S, Samad A, Ullah K, et al. A review of global epidemiology and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus*. *Pakistan J Med Health Sci.* 2021;15(12):3921.

Pozzi C, Waters EM, Rudkin JK, Schaeffer CR, Lohan MJ, Tong P, et al. Methicillin resistance alters the biofilm phenotype and attenuates virulence in *Staphylococcus aureus* device-associated infections. *PLoS Pathog.* 2012;8(4):e1002626.

Moormeier DE, Bayles KW. *Staphylococcus aureus* biofilm: A complex developmental organism. *Mol Microbiol.* 2017;104(3):365–376.

Idrees M, Sawant S, Karodia N, Rahman A. *Staphylococcus aureus* biofilm: Morphology, genetics, pathogenesis and treatment strategies. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18;7602.

Sultan AR, Lattwein KR, Toom NAL, Snijders SV, Kooiman K, Verbon A, van Wamel WJB. Paracetamol modulates biofilm formation in *Staphylococcus aureus* clonal complex 8 strains. *Sci Rep.* 2021;4;11(1):5114.372

McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale J Biol Med.* 2017;23;90(2):269-281.375

Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence.* 2021;12(1):547-569.

Tasneem U, Mejmood K, Majid M, Ullah SR, Andleeb S. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a brief review of virulence and resistance. *J Pak Med Assoc.* 2022;72(3):509-515.

Yeagley AA, Su Z, McCullough KD, Worthington RJ, Melander C. N-substituted 2- aminoimidazole inhibitors of MRSA biofilm formation accessed through direct 1,3- bis (tert-butoxycarbonyl) guanidine cyclization. *Org Biomol Chem.* 2013;11:130–137.

Thomer L, Schneewind O, Missiakas D. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Annu Rev Pathol.* 2016;23; 11:343–364.

Henderson A, Nimmo GR. Control of healthcare- and community-associated MRSA: recent progress and persisting challenges. *Br Med Bull.* 2017;1;125(1):25-41.

Ossa RP, Prado SI, Cervi MC, Lima DAFS, Martinez R, Bellissimo-Rodrigues, F. Is community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) an emerging pathogen among children in Brazil? *Braz J Infect Dis.* 2018;22(5):371-376.

Santimaleeworagun W, Preechachuawong P, Samret W, Jitwasinkul T. The first report of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate harboring type iv *scmec* in Thailand. *Pathogens.* 2021;4;10(4):430.

Monecke S, Coombs G, Shore AC, Coleman DC, Akpaka P, Borg M, et al. A field guide to pandemic, epidemic and sporadic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One.* 2011;6;6(4):e17936.

Unni S, Siddiqui TJ, Bidaisee S. Reduced susceptibility and resistance to vancomycin of *Staphylococcus aureus*: A review of global incidence patterns and related genetic mechanisms. *Cureus.* 2021;13(10):e18925.

Aragónés LG, Sancho JJB, Luque JCS, Rodríguez FM, Alfaro EM, Del Pozo JSG. What do beta-lactams add to vancomycin or daptomycin in the treatment of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia? A review. *Postgrad Med J.* 2022;98(1155):48-56.

Martins KB, Olmedo DWV, Paz MM, Ramos DF. *Staphylococcus aureus* and its effects on the prognosis of bronchiectasis. *Microb Drug Resist.* 2020;27(6):823-834.

Goudarzi M, Navidinia M, Dadashi M, Hashemi A, Pouriran R. First report of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene in human samples from Iran: prevalence and molecular characteristics. *New Microbe and New Infect.* 2021;39:100832.

Uehara Y. Current status of *Staphylococcal* Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*). *Antibiotics (Basel).* 2022;11;11(1):86.

McClure J, Conly JM, Obasuyi O, Ward L, Ugarte-Torres A, Louie T, Zhang K. Novel assay for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from clinical samples. *Front Microbiol;* 2020;11:1295.

Sawhney SS, ransom EM, Wallace MA, reich PJ, Dantas G, Burnham CD. Comparative genomics of borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* detected during a pseudo-outbreak of methicillin resistant *S. aureus* in a neonatal intensive care unit. *mBio.* 2022;18;13(1):e0319621.

Cue D, Lei MG, Lee CY. Genetic regulation of the intercellular adhesion locus in staphylococci. *Front*



Cell Infect Microbiol. 2012;26;2:38.

McCarthy H, Rudkin JK, Black NS, Gallagher L, O'Neill E, O'Gara JP. Methicillin resistance and the biofilm phenotype in *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;28;5:1.

Pereira-Ribeiro PMA, Cabral-Oliveira GG, Olivella JGB, Ribeiro FC, Nogueira BA, Sued-Karam BR, Mattos-Guaraldi AN. Biofilm-producing ability of *Staphylococcus* spp. multidrug-resistance isolated from hospitalized patients with osteomyelitis. *IJSRM*. 2022;20;(4).

Ford CA, Hunford IM, Cassat JE. Antivirulence strategies for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: A mini review. *Front. Microbiol*. 2020;11:632706.

Zheng X, Marsman G, Lacey KA, Chapman JR, Goosmann C, Ueberheide BM, Torres VJ. The cell envelope of *Staphylococcus aureus* selectively controls the sorting of virulence factors. *Nat Commun*. 2021;26;12(1):6193.

Reyes-Robles T, Torres VJ. *Staphylococcus aureus* pore-forming toxins. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;409:121-144.

Parvez AK, Ferdous RN, Rahman S, Islam S. Healthcare-associated (HA) and community-associated (CA) methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Bangladesh—Source, diagnosis and treatment. *J Genet Eng Biotechnol*. 2018;16(2):473-478.

Gao M, Sang R, Wang G, Xu Y. Association of *pvl* gene with incomplete hemolytic phenotype in clinical *Staphylococcus aureus*. *Infect Drug Resist*. 2019;14;12:1649-1656.

Fernandez J, Sanders H, Henn J, Wilson JM, Malone D, Buoninfante A, et al. Vaccination with detoxified leukocidin ab reduces bacterial load in a *Staphylococcus aureus* minipig deep surgical wound infection model. *J Infect Dis*. 2022;19;225(8):1460-1470.

Zheng X, Ma SX, John A, Torres VJ. The major autolysin *Atl* regulates the virulence of *Staphylococcus aureus* by controlling the sorting of *LukAB*. *Infect Immun*. 2022;21;90(4):e0005622.