

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
BIOLÓGICAS BACHARELADO

EVELLYN INGRED OLIVEIRA DA SILVA;  
ITANANCY SILVA DA CUNHA;  
JHOELLY HELEN RODRIGUES SILVA

**A RESISTÊNCIA DA BACTÉRIA *Staphylococcus aureus* ASSOCIADO AO USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS**

RECIFE

2023

**EVELLYN INGRED OLIVEIRA DA SILVA**

**ITANANCY SILVA DA CUNHA**

**JHOELLY HELLEN RODRIGUES SILVA**

**A RESISTÊNCIA DA BACTÉRIA *Staphylococcus aureus* ASSOCIADO AO USO  
INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em  
Ciências Biológicas do Centro Universitário Brasileiro  
- UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão  
do curso.

Orientador (a): Prof. Me. Paulo Braga Mascarenhas Júnior

RECIFE

2023

Ficha catalográfica elaborada pela  
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

S586r Silva, Evellyn Ingrid Oliveira da.  
A resistência da bactéria staphylococcus aureus associado ao uso indiscriminado de antibióticos / Evellyn Ingrid Oliveira da Silva; Itanancy Silva da Cunha; Jhoelly Helen Rodrigues Silva. - Recife: O Autor, 2023.  
23 p.

Orientador(a): Me. Paulo Braga Mascarenhas Júnior.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. Bacharelado em Ciências Biológicas, 2023.

Inclui Referências.

1. Automedicação. 2. Mecanismo de resistência. 3. Microbianos. I. Cunha, Itanancy Silva da. II. Silva, Jhoelly Helen Rodrigues. III. Centro Universitário Brasileiro. - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 573

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaríamos de estender nossa sincera gratidão aos nossos familiares e amigos cujo apoio constante foi o alicerce para a nossa pesquisa. Cada membro desempenhou um papel vital, oferecendo encorajamento, compreensão e paciência durante os desafios que surgiram ao longo dessa jornada científica.

Ao Prof. Me. Paulo Braga, nosso orientador excepcional, queremos expressar nossa profunda apreciação. Sua orientação meticulosa, expertise e comprometimento foram cruciais para o desenvolvimento e a realização bem-sucedida deste estudo. Agradecemos por sua disponibilidade para discussões, insights valiosos e pela confiança depositada em meu trabalho.

Esta jornada não seria completa sem reconhecer a dedicação dos profissionais de saúde e pesquisadores que contribuíram para a compreensão do problema de resistência aos antibióticos. Suas descobertas e esforços são fontes inestimáveis de inspiração.

Por fim, agradecemos a todos que, de alguma forma, contribuíram para o sucesso desta pesquisa. Cada palavra de incentivo, cada desafio superado e cada descoberta feita moldaram esta jornada de aprendizado e crescimento. Estamos profundamente gratos por fazer parte de uma comunidade tão dedicada e apaixonada pela ciência.

It's your book, but it's my survival.

- Demi Lovato

## RESUMO

O *Staphylococcus aureus* desempenha um papel crucial como agente de uma ampla variedade de infecções, desde as superficiais até as disseminadas e graves. Embora existam drogas eficazes como penicilinas, cefalosporinas, eritromicinas, aminoglicosídeos, tetraciclina e cloranfenicol para tratar infecções estafilocócicas, o *S. aureus* é notório por sua habilidade em desenvolver resistência a essas substâncias. Portanto, é fundamental realizar uma antibioticoterapia adequada, baseada na escolha da droga após avaliação da susceptibilidade. Desta forma, o objetivo deste trabalho é analisar os impactos do uso inadequado de antibióticos na disseminação da resistência do *S. aureus*. Nesse aspecto, foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o tópico da resistência da bactéria, utilizando como metodologia uma revisão bibliográfica quantitativa. Acerca dos resultados foi possível encontrar que entre os anos 2004 a 2007 foi os anos que mais publicaram artigos com essa temática, sendo constatado sete ao total, além disso foi possível observar a importância de práticas responsáveis na prescrição e uso de antibióticos, bem como investimentos em pesquisa para desenvolver abordagens inovadoras no combate ao *S. aureus* resistente aos antibióticos. Diante dos resultados foi possível discutir os impactos causados pelo uso incorreto dos medicamentos diante o tratamento de doenças infecciosas. Deste modo, foi possível observar o problema decorrente do uso indiscriminado, da venda sem controle e da falta de pesquisa em novas metodologias de combate. É alarmante que, desde a descoberta das primeiras formas de combate em 1940, pouco progresso tenha sido feito até os dias atuais para conter a capacidade do *S. aureus* em desenvolver resistência. No entanto, é crucial que as pessoas estejam cientes de que o uso excessivo dessas substâncias pode acarretar efeitos prejudiciais tanto para a saúde pessoal como para a comunidade em geral. É essencial compreender como os microorganismos se espalham e criar métodos para evitar ou gerir a resistência aos antibióticos.

**Palavras- chave:** automedicação; mecanismo de resistência; microbianos

## **ABSTRACT**

Staphylococcus aureus plays a crucial role as an agent in a wide variety of infections, ranging from superficial to disseminated and severe cases. Although there are effective drugs such as penicillins, cephalosporins, erythromycins, aminoglycosides, tetracycline, and chloramphenicol to treat staphylococcal infections, *S. aureus* is notorious for its ability to develop resistance to these substances. Therefore, it is essential to conduct appropriate antibiotic therapy, based on drug choice after susceptibility assessment. Thus, the aim of this work is to analyze the impacts of the inappropriate use of antibiotics on the spread of *S. aureus* resistance. In this regard, a literature review on the topic of bacterial resistance was conducted, using a quantitative literature review methodology. Regarding the results, it was possible to find that between the years 2004 and 2007 were the years that published the most articles on this topic, totaling seven. Additionally, the importance of responsible practices in the prescription and use of antibiotics was observed, as well as investments in research to develop innovative approaches to combat antibiotic-resistant *S. aureus*. Based on the results, it was possible to discuss the impacts caused by the incorrect use of medications in the treatment of infectious diseases. Thus, it was possible to observe the problems arising from indiscriminate use, uncontrolled sales, and the lack of research into new combat methodologies. It is alarming that, since the discovery of the first forms of combat in the 1940s, little progress has been made to date in containing the ability of *S. aureus* to develop resistance. However, it is crucial for people to be aware that the excessive use of these substances can have harmful effects both on personal health and on the community as a whole. It is essential to understand how microorganisms spread and to create methods to prevent or manage antibiotic resistance.

**Keywords:** self-medication; resistance mechanism; microbial.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FIGURAS

- Figura 1 - Pele com infecção acantolítica..... 12
- Figura 2 - Conjugação entre duas bactérias, através do Pili..... 16

### GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Quantidade de artigos que foram citados de acordo com seus anos de publicações. Separados de três em três anos..... 17

### QUADROS

- Quadro 1 - Trabalhos que exploram os impactos do uso inadequado de antibióticos na disseminação da resistência do *S. aureus*..... 18
- Quadro 2 - Trabalhos que abordam alguns antibióticos aos quais a *S. aureus* desenvolveu resistência..... 19
- Quadro 3 - Trabalhos que abordam que o fácil acesso aos medicamentos pode influenciar no uso desregulado..... 21
- Quadro 4 - Trabalhos que falam sobre o *S. aureus*, abrangendo sua biologia, patogenicidade e os diversos tipos de infecções que pode causar..... 22
- Quadro 5 - Trabalhos que abordam o mecanismo de resistência bacteriana..... 26

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>09</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Objetivos gerais.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>10</b>
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>11</b>
<b>3.1 <i>Staphylococcus aureus</i> e os diferentes tipos de infecções.....</b>	<b>11</b>
<b>3.2 O uso inadequado dos antibióticos.....</b>	<b>12</b>
<b>3.3 Antibióticos que a <i>S. aureus</i> é resistente.....</b>	<b>14</b>
<b>3.4 Mecanismos de Resistência bacteriana.....</b>	<b>15</b>
<b>4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....</b>	<b>16</b>
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>28</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O *Staphylococcus aureus* é responsável por diversas doenças, cuja etiologia pode ser explicada por diferentes fatores. Algumas doenças, como a síndrome da pele escaldada, a intoxicação alimentar e a síndrome do choque tóxico, são desencadeados pela produção de toxinas, enquanto outras surgem em decorrência da proliferação dos microrganismos, que culmina na formação de abscessos e destruição de tecidos, como ocorre nas infecções cutâneas, endocardites, pneumonias, empiemas, osteomielites e artrites sépticas (Lima, et al. 2015). Em pacientes com corpos estranhos (pinos, cateteres) ou doenças congênitas que desencadeiam uma resposta quimiotática ou fagocítica comprometida, a quantidade de bactérias necessárias para o estabelecimento da doença é significativamente inferior. (Lima, et al. 2015)

O tratamento de infecções bacterianas deu um salto significativo com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928 (Pedroso; Batista, 2014). A eficácia da penicilina superou a das sulfas, e a revelação de que os fungos produzem substâncias que controlam o crescimento bacteriano gerou uma nova onda de interesse em pesquisas para encontrar novos antibióticos (Guimarães; Momesso; Puppo, 2010). A penicilina era o medicamento mais utilizado para tratar infecções causadas por *S. aureus*. No entanto, em 1942, Alexander Fleming descreveu o primeiro caso de resistência à penicilina (Oliveira, et al., 2014).

A resistência aos antibióticos de *S. aureus* pode ser caracterizada como um desenvolvimento de novos genes que surge por meio de mutações, transdução ou seleção natural. Essas variações podem ocorrer como uma resposta das bactérias ao uso de antibióticos e sua presença no ambiente, o que pode levar à troca de genes entre linhagens do mesmo gênero ou de gêneros diferentes (Guimarães; Momesso; Puppo, 2010). A resistência aos antibióticos ocorre quando as bactérias possuem genes que permitem a alteração no mecanismo de ação do antibiótico. Esses genes podem ser adquiridos por meio de mutações espontâneas no DNA bacteriano ou pela transferência de plasmídeos contendo os genes de resistência (Santos, et al, 2007).

Desde a década de 1940, o advento de novos medicamentos eficazes e seguros para o tratamento de infecções bacterianas e outras doenças revolucionou a prática médica, resultando em uma dramática redução na mortalidade associada a essas enfermidades. No entanto, lamentavelmente, o desenvolvimento de agentes

antimicrobianos eficazes coincidiu com o surgimento de microrganismos resistentes a esses tratamentos. Esse fenômeno da resistência impõe severas limitações às opções de medicamentos disponíveis para o tratamento clínico de inúmeras infecções bacterianas (Santos, et al., 2007).

Compreendemos que tanto a medicina popular quanto a medicina baseada em evidências científicas têm seu valor, mas em certos cenários, podem ser insuficientes. À medida que ambos os métodos se mostram limitados diante de obstáculos específicos, surge o interesse de combiná-los, um tema que este trabalho explora. Quando o sistema imunológico humano não é suficiente para combater infecções bacterianas de forma natural, alternativas são buscadas para promover a saúde humana. Nesse contexto, este trabalho objetiva analisar a resistência do *S. aureus* a antibióticos convencionais, atribuindo essa questão ao uso indiscriminado desses medicamentos, à sua venda sem controle e à falta de pesquisa em novas abordagens de combate.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos gerais**

Categorizar a relação entre o *Staphylococcus aureus* e sua resistência, evidenciando o impacto do uso indiscriminado de antibióticos, a fim de contribuir para uma compreensão mais profunda desse problema de saúde pública.

### **2.2 Objetivos específicos**

2.2.1. Caracterizar o *S. aureus*, incluindo sua biologia, patogenicidade e os diferentes tipos de infecções que pode causar;

2.2.2. Investigar os mecanismos de resistência da bactéria devido ao uso indiscriminado de antibióticos;

2.2.3. Estimar o impacto do uso inadequado de antibióticos na disseminação da resistência do *S. aureus*.

## **3 REFERENCIAL TEÓRICO**

### 3.1 *Staphylococcus aureus* e os diferentes tipos de infecções

O gênero *Staphylococcus* é representado por bactérias Gram-positivas, catalase-positivos, de tamanho variando entre 0,5 e 1,5 micrômetros de diâmetro (CASSETTARI et al., 2005). São imóveis, não formam esporos e podem adotar uma variedade de arranjos, desde células isoladas até pares, cadeias curtas ou agrupamentos irregulares que lembram cachos de uvas, devido à sua divisão celular ocorrerem em diferentes planos (Harris, et al., 2002).

O *Staphylococcus* é um membro da família *Staphylococcaceae*, juntamente com os gêneros *Planococcus*, *Micrococcus* e *Stomatococcus* (Koneman et al., 2001). Atualmente, compreende 33 espécies classificadas, das quais 17 podem ser isoladas diretamente de amostras biológicas humanas (Silva, et al., 2007). Em sua maioria, as espécies deste gênero fazem parte da microbiota normal da pele humana, assim como de outros locais anatômicos.

A distribuição da *S. aureus* é notavelmente ampla devido à sua capacidade de sobreviver à dessecação e ao frio. O que lhe permite manter-se viável por períodos prolongados em partículas de poeira. Embora esse microrganismo possa ser encontrado em diversas áreas do ambiente humano, seu principal reservatório é o próprio corpo humano, onde é amplamente distribuído, incluindo nas fossas nasais, garganta, intestinos e pele (Miyakí, 2005). Dentre esses locais anatômicos, as narinas se destacam como o principal ponto de colonização, com uma prevalência de aproximadamente 40% na população adulta, podendo ser ainda mais pronunciada em ambientes hospitalares (Trabulsi, 2005).

Essa bactéria é capaz de colonizar tanto as fossas nasais quanto a pele de neonatos, crianças e adultos, e a partir desses pontos de entrada, pode disseminar-se para outras áreas da pele e mucosas (Robert; Chambers, 2005).

Quando as barreiras naturais, como a epiderme, estão comprometidas devido a trauma ou cirurgia, o *S. aureus* pode estabelecer-se nos tecidos e desencadear uma lesão local (Miyakí, 2005).

As infecções causadas por *S. aureus* na pele como a “Síndrome da Pele Escaldada”, são bastante comuns e variam desde infecções superficiais até infecções mais profundas que podem resultar na disseminação da bactéria para outros órgãos, algumas das quais podem ser fatais, como é o caso do “Choque Tóxico” causado pelo

*S. aureus*. A literatura científica menciona a capacidade do *S. aureus* de destruir a barreira epidérmica, o que ocorre devido a alterações nas estruturas de ligações intercelulares, como desmossomos e junções de aderência (Miyakí, 2005).

Em ambientes hospitalares, especialmente em berçários e Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), é uma prática comum manter pacientes colonizados por *S. aureus* em isolamento. Além disso, a bactéria representa um risco significativo para pacientes que sofrem de doenças como diálise, queimaduras, diabetes e HIV positivo, uma vez que essa bactéria pode causar uma variedade de processos infecciosos (Archer, 1998). Esses processos variam desde infecções cutâneas crônicas, que geralmente são relativamente benignas, até infecções sistêmicas potencialmente fatais, como a infecção acantolítica (Figura 2) e a síndrome do choque tóxico (Ladhani, et al., 1999)

**Figura 1** - Pele com infecção acantolítica



Fonte: Dr. P Marazzi - Science Photo Library, 2017

### 3.2 O uso inadequado dos antibióticos

Considerados pela história e pela medicina como um dos principais avanços científicos, os antibióticos são amplamente reconhecidos (Belloso, 2009). Essas substâncias, sejam elas naturais ou sintéticas, são classificadas como bactericidas capazes de causar a morte das bactérias, ou como bacteriostáticas, que inibem o crescimento bacteriano (Guimarães; Momesso; Puppo, 2010). Além de seu papel fundamental no tratamento de doenças infecciosas, os antibióticos têm desempenhado um papel indispensável na viabilização de diversos procedimentos médicos de vanguarda, abrangendo áreas como o tratamento do câncer, transplantes

de órgãos e cirurgias cardíacas de alta complexidade (Hutchings; Truman; Wilkinson, 2019).

A resistência aos fármacos tem sido reconhecida desde os primórdios de sua descoberta, porém, ao longo das décadas, esse fenômeno tornou-se uma ameaça emergencial de forma alarmante (Fair; Tor, 2014). Como já foi citado, um dos principais antibióticos é a penicilina que, além de infecções, passou a ser utilizada para dores em geral e febre. As bactérias que deveriam ser combatidas, como *S. aureus*, tornaram-se resistentes ao produzir enzimas como as beta-lactamases, tornando o tratamento ineficiente contra certas infecções. (Lima; Benjamin; Santos, 2017).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos vem avançando com o tempo, impulsionada tanto por transferência genética quanto por transferência de plasmídeos em importantes agentes patogênicos (Calixto; Cavalheiro, 2012). Tal fenômeno tem tornado os antibióticos cada vez menos eficientes, colocando em risco a saúde pública mundial. Diante desse cenário, há uma urgente necessidade de investigação e desenvolvimento de alternativas terapêuticas ou mesmo substituições para garantir o controle de doenças infecciosas e prevenir uma epidemia (Clardy; Fischbach; Currie, 2009).

Diversos fatores contribuem para o uso inadequado dos antimicrobianos, tais como, elevada quantidade de farmácias e drogarias, 82.204 no Brasil, número quatro vezes maior que a OMS recomenda um número de 20.551 (Lima; Benjamin; Santos, 2017) dificultando assim as inspeções pelos agentes sanitários, resultando ainda na venda de antimicrobianos sem prescrição médica; dúvida no diagnóstico entre infecções bacterianas e infecções virais; ausência de Programas de Uso Racional de Antimicrobianos; erros na prescrição de antimicrobianos quanto a sua administração, interferindo na segurança do paciente e no desenvolvimento de resistência microbiana (Lima; Benjamin; Santos, 2017).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2001), a pressão seletiva surge de uma mistura curiosa: o uso exagerado em muitas partes do mundo, especialmente em infecções menos sérias, onde o uso incorreto ocorre devido à falta de acesso a tratamentos apropriados e a não utilização motivada pela falta de recursos financeiros para concluir os tratamentos.

Tendo isso em mente, as organizações de saúde incentivam a prática da educação com a população sobre o uso indiscriminado dos antibióticos sem

prescrição (Dandolini, et al 2012). Nesse sentido, torna-se imprescindível promover a conscientização tanto entre a sociedade em geral quanto entre os profissionais do setor da saúde acerca da utilização inadequada de antibióticos, com o intuito de salvaguardar a eficácia desses agentes terapêuticos para as gerações futuras (Soares e Garcia, 2020).

### **3.3 Antibióticos que a *S. aureus* é resistente**

Em 1960, uma nova substância pertencente à classe das penicilinas, conhecida como meticilina, foi identificada como resistente à ação da enzima beta-lactamase. Logo após a descoberta da meticilina, surgiram as cefalosporinas. (Souza; Reis; Pimenta. 2005). No entanto, na década de 1970, cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina, abreviadas como MRSA (*S. aureus* resistente à meticilina), começaram a se propagar rapidamente. Essas cepas também demonstraram resistência a outros antibióticos betalactâmicos, incluindo as cefalosporinas. Consequentemente, as cepas MRSA se espalharam amplamente em ambientes hospitalares, restringindo as opções de tratamento para infecções por *S. aureus* a antibióticos como vancomicina e teicoplanina (Santos et al., 2007).

Segundo Petrone, Baldassi e Bidoia (2004) 95% das variedades de *S. aureus* em todo o mundo demonstram falta de sensibilidade à penicilina e ampicilina, enquanto aproximadamente 60% dessas linhagens possuem resistência ao grupo da meticilina, que faz parte dos antibióticos do tipo  $\beta$ -lactâmicos. A resistência à penicilina, ampicilina e amoxicilina foram respectivamente 18,8%, 13,63% e 9,09%.

Contudo, estudos feitos por Perez, Pavas e Rodriguez (2010) obtiveram uma descoberta de 976 variações de *S. aureus* em 29.451 amostras microbiológicas analisadas. Cerca de 49,6% das cepas eram resistentes à meticilina, com maior co-resistência a gentamicina (25%), ciprofloxacina (25,1%), clindamicina (29,4%) e eritromicina (31,0%), mas menor em relação a trimetoprima/sulfametoxazol (11,8%).

Embora a resistência à vancomicina fosse suposta ser rara, alguns casos intermediários e resistentes foram encontrados, mas não foram confirmados em um laboratório de referência. A tetraciclina era altamente resistente, mesmo em cepas sensíveis à meticilina. Não houve resistência à linezolida identificada, e a resistência à tigeciclina não foi avaliada. (Perez, Pavas, Rodrigues. 2010).

Vale ressaltar que a *S. aureus* pode se tornar resistente a outros tipos de medicamentos, precisando de mais estudos sobre tais antibióticos.

### **3.4 Mecanismos de Resistência bacteriana**

A resistência bacteriana é um processo pelo qual uma bactéria se torna capaz de resistir aos efeitos dos antibióticos. Isso geralmente ocorre quando a bactéria adquire genes que permitem interferir no mecanismo de ação do antibiótico (Del fio; Mattos Filho; Groppo, 2000). Existem duas maneiras principais pelas quais isso pode acontecer: mutações espontâneas no DNA bacteriano e transferência de plasmídeos. As mutações podem ocorrer naturalmente durante a replicação do DNA. (Bozdogan, 1999). Por outro lado, a transferência de plasmídeos é um processo de troca de material genético entre as bactérias, que pode ocorrer através de mecanismos como a conjugação bacteriana (Bozdogan, 1999).

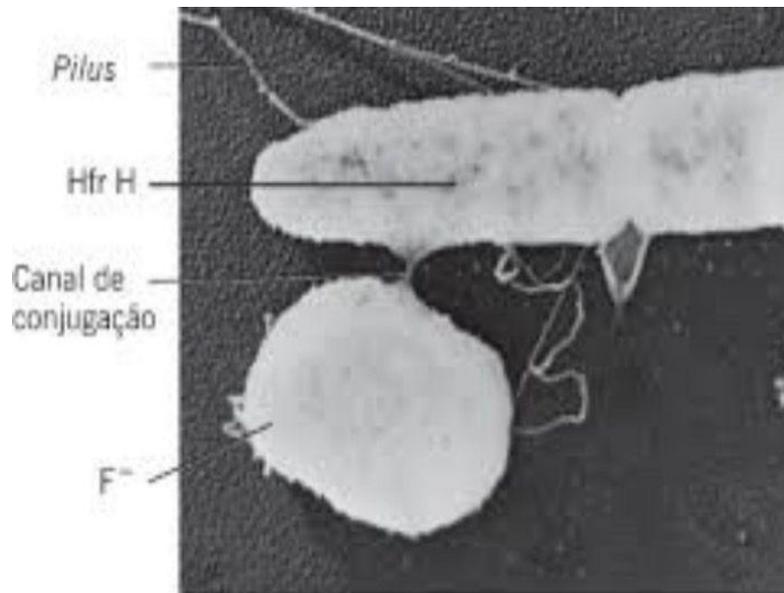
Os genes de resistência que são adquiridos podem codificar proteínas que inativam o antibiótico, transportadores que impedem a entrada do antibiótico na bactéria ou enzimas que modificam o antibiótico, tornando-o ineficaz. Esses genes podem estar localizados no próprio DNA bacteriano ou em plasmídeos, que são pequenos fragmentos de DNA capazes de se replicar independentemente do DNA bacteriano (Tavares, 2000). Os plasmídeos R, também conhecidos como plasmídeos de resistência a antibióticos, contêm genes que conferem à bactéria a capacidade de produzir enzimas capazes de degradar o antibiótico, impedindo assim que ele exerça sua ação antibacteriana (Lodder, 1996).

O processo pode surpreender pela rapidez com que ocorre. O *S. aureus*, por exemplo, é um mestre na arte da resistência aos antibióticos. Em um período surpreendente entre um e dois anos, esse microrganismo conseguiu desenvolver total resistência à penicilina por meio de mecanismos mediados por plasmídeos e, ainda assim, adaptar-se prontamente ao seu substituto, a meticilina (Thammavongsa et al., 2015).

Além disso, esses plasmídeos possuem genes que facilitam sua transferência de uma bactéria para outra, (Figura 3), o que aumenta a disseminação da resistência aos antibióticos entre as populações bacterianas (Lodder, 1996). A presença de plasmídeos R em bactérias patogênicas pode representar um grande desafio para o

tratamento de infecções, uma vez que limita as opções terapêuticas disponíveis e pode levar a infecções crônicas ou recorrentes (Lodder, 1996).

**Figura 2** - Conjugação entre duas bactérias, através do Pili.



**Fonte:** T.F. Anderson, E. Wollman e F Jacob – Annals Institute Pasteur, Mason and Cie, 2017.

A resistência cromossômica em bactérias é principalmente causada por mutações espontâneas em seus genes (Luna, 1999). Essa resistência geralmente é direcionada a um único medicamento, o que limita seu impacto clínico em comparação com a resistência plasmidial (Luna, 1999). Além disso, a transferência de genes cromossômicos ocorre com menor frequência do que a transferência de genes plasmidiais, o que também limita a propagação da resistência cromossômica (Luna, 1999). No entanto, não podemos esquecer que bactérias sensíveis podem adquirir genes cromossômicos mutantes de bactérias resistentes por meio de recombinação genética. Esse processo pode contribuir para o aumento da resistência cromossômica em populações bacterianas (Del fio; Mattos Filho; Groppo, 2000).

#### **4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO**

O presente estudo adota uma metodologia científica baseada em revisão bibliográfica, iniciada por meio de pesquisas nas plataformas Google Scholar e PubMed utilizando operadores booleanos. Foram utilizadas combinações de palavras-chave específicas com a utilização de operadores booleanos, incluindo "automedicação" AND "penicilina" AND "mecanismos de resistência". Em seguida, foi

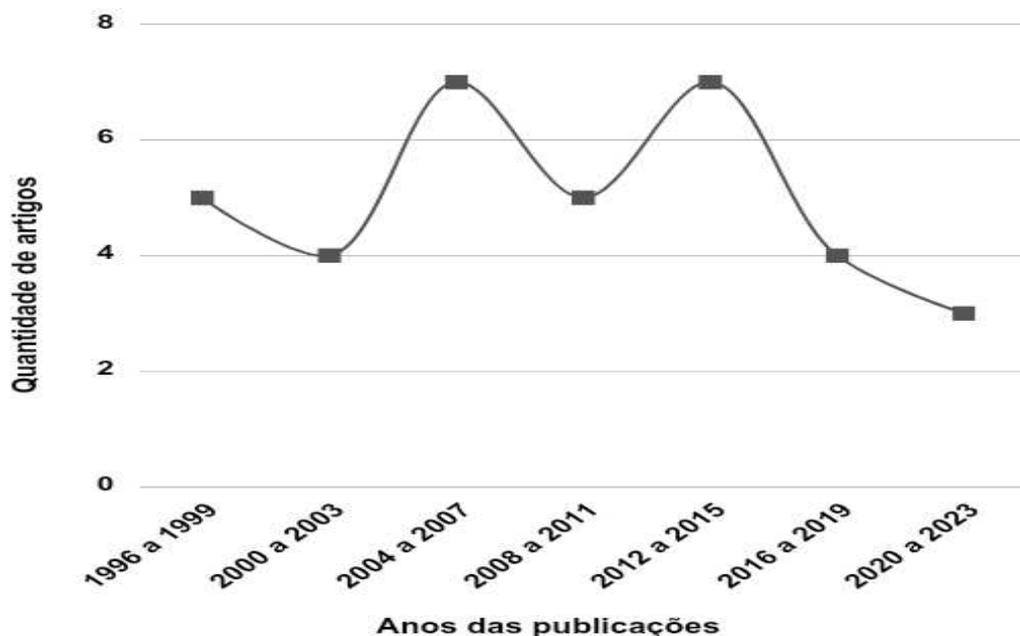
realizada uma busca qualitativa com tópicos relacionados ao tema em questão, incluindo o uso indiscriminado de antibióticos OR resistência bacterianos aos medicamentos OR impacto na saúde pública.

Além disso, a busca qualitativa permitiu a obtenção de informações mais aprofundadas e atualizadas sobre o uso indiscriminado de antibióticos e resistência bacteriana, bem como sobre o impacto na saúde pública. Essa abordagem metodológica contribui para a elaboração de um estudo consistente e fundamentado em fontes confiáveis e relevantes entre os anos de 1996 e 2023. Tendo-se de suma importância pesquisas feitas nas épocas em ascensão, com as possíveis primeiras bactérias que se tornaram resistentes a tais medicamentos. Foram utilizados 35 artigos, sendo 13 em inglês, 3 em espanhol e 19 em português.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nas pesquisas e leituras realizadas em materiais publicados no período de 1996 a 2023, um total de 35 artigos foram analisados e apresentados no Gráfico 1, organizados conforme o ano de publicação, um compilado de artigos a cada três anos.

**Gráfico 1** – Quantidade de artigos que foram citados de acordo com seus anos de publicações. Separados de três em três anos.



Fonte: Autoras, 2023.

Analisamos que entre os anos de 2004 a 2007 e de 2012 a 2015 houve uma maior quantidade de artigos encontrados, acreditasse que devido ao avanço na

tecnologia e informações foi significativo. É interessante observar esse aumento na quantidade de achados de artigos durante esse período. O avanço tecnológico e a conscientização sobre a resistência aos antibióticos devido ao uso irregular podem ter desempenhado um papel importante nesse aumento, permitindo uma melhor compreensão e documentação dos impactos da disseminação da *S. aureus*.

Após examinar o material didático e analisar os documentos mencionados acima, foi observado que quatro deles exploram os impactos do uso inadequado de antibióticos na disseminação da resistência do *S. aureus* (Quadro 1).

Além disso, oito trabalhos abordam alguns antibióticos aos quais essa bactéria desenvolveu resistência (Quadro 2).

**Quadro 1** - Trabalhos que exploram os impactos do uso inadequado de antibióticos na disseminação da resistência do *S. aureus*.

<b>Tema</b>	<b>Autor</b>	<b>Ano</b>
Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar.	Santos, et al.	2007
Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century	Fair, Tor	2014
Penicilina: efeito do acaso e momento histórico no desenvolvimento científico	Calixto, Cavalheiro	2012
The natural history of antibiotics	Clardy; Fischbach; Currie	2009

**Fonte:** Adotado pelas autoras, 2023.

**Quadro 2** - Trabalhos que abordam alguns antibióticos aos quais a *S. aureus* desenvolveu resistência.

Tema	Autor	Ano
Uso indiscriminado de antibióticos e resistência bacteriana	Pedroso; Batista	2014
Antibióticos: Importância Terapêuticas e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes	Guimarães, Momesso, Puppo	2010
Emergência de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes aos antimicrobianos: um desafio contínuo	Oliveira, et al.	2014
Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão	Lima; Benjamin; Santos.	2017
Revisão sobre a aquisição gradual de resistência de <i>Staphylococcus aureus</i> aos antimicrobianos.	Souza; Reis; Pimenta.	2005
<i>Staphylococcus aureus</i> : visitando uma cepa de importância hospitalar	Santos et al.	2007
Sensibilidade de <i>Staphylococcus aureus</i> aos extratos da <i>Aristolochia gigantea</i> mart. E zucc	Petrone, Baldassi e Bidoia	2004

Resistencia de <i>Staphylococcus aureus</i> a los antibióticos em um hospital de la Orinoquia colombiana.	Perez, Pavas, Rodríguez.	2010
---	--------------------------	------

Fonte: Adaptado pelas autoras, 2023.

Conforme observado por Estrela (2018), ficou evidente que os antibióticos são frequentemente utilizados de maneira que podem ser considerados irracionais. Isso inclui casos em que são prescritos para o tratamento de doenças não infecciosas e febris, bem como situações em que a dosagem é excessiva ou insuficiente para combater o alvo pretendido. Apesar das várias iniciativas recentes desenvolvidas para combater a Resistência Bacteriana, Estrela observou que as soluções implementadas até o momento não parecem ser plenamente eficazes para avaliar adequadamente a gravidade e o impacto das infecções pela *S. aureus*.

Lima (2015) aborda que nas décadas de 40 e 50, as infecções causadas por *S. aureus* eram inicialmente tratadas com penicilina, um antibiótico eficaz que atacava a parede celular bacteriana. No entanto, surgiram rapidamente bactérias resistentes aos antimicrobianos que continham o anel beta lactâmico, um componente crucial dos antibióticos desse tipo. Em resposta a essa resistência, cientistas desenvolveram em laboratório uma classe de penicilinas, como a meticilina, que possuíam um anel beta lactâmico modificado. Essas novas formulações conseguiram superar a resistência bacteriana, tornando-se eficazes contra as cepas de *S. aureus* que eram anteriormente imunes à penicilina convencional, embora atualmente essa bactéria também seja resistente a esse medicamento.

Em um estudo abrangente sobre *S. aureus*, realizado por Petrone, Baldassi e Bidoia (2004), foi observado que 95% das variedades demonstraram falta de sensibilidade à penicilina e à ampicilina. Além disso, aproximadamente 60% dessas linhagens eram resistentes ao grupo da meticilina, um componente dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. As taxas de resistência específicas foram 18,8% para penicilina, 13,63% para ampicilina e 9,09% para amoxicilina.

O estudo de Perez, Pavas e Rodriguez (2010), foram analisadas 29.451 amostras microbiológicas de *S. aureus*, revelando que 49,6% das cepas eram resistentes à meticilina. Além disso, essas cepas apresentaram co-resistência

significativa a gentamicina (25%), ciprofloxacina (25,1%), clindamicina (29,4%) e eritromicina (31,0%), com uma resistência relativamente menor a trimetoprima/sulfametoxazol (11,8%).

Três artigos estudados destacaram que o fácil acesso aos medicamentos pode influenciar no uso desregulado (Quadro 3), enquanto abundância de farmácias dificulta a fiscalização na venda desses medicamentos.

**Quadro 3** - Trabalhos que abordam que o fácil acesso aos medicamentos pode influenciar no uso desregulado.

<b>Tema</b>	<b>Autor</b>	<b>Ano</b>
Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão.	Lima, Benjamin, Santos.	2017
Uso racional de antibióticos: uma experiência para educação em saúde com escolares	Dandolini, et al.	2012
Resistência Bacteriana a relação entre o consumo indiscriminado de antibióticos e o surgimento de superbactérias	Soares e Garcia.	2020

**Fonte:** Adaptado pelas autoras, 2023.

De acordo com Oliveira et al; (2020) os antibióticos são um dos medicamentos mais amplamente utilizados na atenção primária à saúde, e o uso indevido desses medicamentos tem despertado sérias preocupações nas autoridades de saúde. Entre os vários fatores que contribuem para o uso inadequado de antibióticos, está à dificuldade de fazer diagnósticos precisos quanto à origem das infecções, a complexidade de escolher o tratamento antimicrobiano apropriado, a disponibilidade fácil desses medicamentos em farmácias sem a necessária prescrição médica e a

falta de fiscalização rigorosa por parte das agências reguladoras. É notável que a automedicação com antibióticos seja uma prática comum na população brasileira, e esses medicamentos representam uma parcela significativa das prescrições na atenção primária à saúde.

Souza (2016) aponta que, devido ao aumento constante no número de drogarias e farmácias, a fiscalização desses estabelecimentos torna-se cada vez mais complexa. Estudos realizados demonstram que a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 20/11 regula a venda de antibióticos, mas, mesmo após cinco anos de sua publicação, os resultados não se mostram tão eficazes. Isso ocorre principalmente porque o controle das prescrições não é fiscalizado de forma consistente.

Com base nesse entendimento, Lima; Benjamin; Santos (2017) abordam o elevado número de farmácias e drogarias no Brasil, que totaliza 82.204, quatro vezes mais do que a recomendação da OMS, que é de 20.551 estabelecimentos, dificultando assim as inspeções pelos agentes sanitários, resultando ainda na venda de antimicrobianos sem prescrição médica.

Analizamos informações de 10 artigos sobre o *S. aureus*, abrangendo sua biologia, patogenicidade e os diversos tipos de infecções que pode causar (Quadro 4). Destes, cinco discutem especificamente infecções causadas por essa bactéria, como a síndrome da pele escaldada.

**Quadro 4** - Trabalhos que falam sobre o *S. aureus*, abrangendo sua biologia, patogenicidade e os diversos tipos de infecções que pode causar.

Tema	Autor	Ano
<i>Staphylococcus aureus</i> Bacteremia: What Is The Impact Of Oxacillin Resistance On Mortality?	Cassettari et al.	2005
Diagnóstico Microbiológico 5 Edição: Guanabara-Koogan	Koneman et al.	2001
An introduction to <i>Staphylococcus aureus</i> , and techniques for identifying and quantifying <i>S. aureus</i> adhesins in relations to adhesion to biomaterials: Review	Harris, et al.	2002
<i>Staphylococcus aureus</i> aspectos biológicos e patogênicos	Silva, et al.	2007
Monitoramento microbiológico seqüencial da secreção traqueal em pacientes intubados internados em unidade de terapia intensiva pediátrica.	Miyaki	2005
Microbiologia Cap 20: <i>Staphylococcus aureus</i>	Trabulsi	2005
Diagnosis and management of <i>Staphylococcus aureus</i> infections of the skin and soft tissue	Robert; Chambers	2005

<i>Staphylococcus aureus</i> : a well-armed pathogen	Archer	1998
Clinical, microbial, and biochemical aspects of the exfoliative toxins causing staphylococcal scalded – skin syndrome.	Ladhani	1999

**Fonte:** Adaptado pelas autoras, 2023.

De acordo com os estudos de Lima (2015) O *S. aureus* é um patógeno altamente virulento, embora faça parte da microbiota da maioria dos indivíduos, sendo mais comum entre pessoas que trabalham em ambientes hospitalares. Ele pode ser encontrado em várias partes do corpo, com os principais locais sendo a cavidade nasal e as mãos. Este microrganismo é responsável por uma variedade de infecções, incluindo endocardites, pneumonias e septicemias. Além disso, ele pode colonizar feridas cirúrgicas, escaras e locais de inserção de dispositivos médicos, representando uma ameaça significativa, especialmente em ambientes hospitalares onde a disseminação da infecção é mais provável.

Ainda nesse pensamento, Lima (2015) explica que o estado de portador de *S. aureus* pode variar de transitório a persistente, podendo durar meses ou até anos. A colonização subungueal geralmente tende a ser transitória, ou seja, temporária. Por outro lado, a colonização nasal é mais estável e representa o principal local de colonização por *estafilococos* nos seres humanos. Além da cavidade nasal, também é comum encontrar colonização faríngea, perineal ou gastrointestinal, embora essas localizações sejam menos estáveis em comparação com a colonização nasal. É importante destacar que a estabilidade desses estados de portador pode variar de pessoa para pessoa e é influenciada por vários fatores, incluindo o estado imunológico do indivíduo e a exposição a ambientes contaminados.

Segundo os estudos de Miyakí (2005), a síndrome da pele escaldada é uma condição grave que ocorre quando as barreiras protetoras da pele são

comprometidas, facilitando a infecção pelo *Staphylococcus aureus* do grupo II, especialmente pelo tipo 71, que é o agente causador primário. Nesse contexto, o *S. aureus* produz duas exotoxinas: A e B, que têm um impacto significativo na pele. Essas toxinas específicas se ligam à zona granulosa da epiderme, desencadeando uma clivagem superficial intra-epidérmica. Esse processo compromete a integridade da pele, levando aos sintomas característicos da síndrome, como a descamação intensa e a aparência semelhante à pele queimada.

Foram examinadas informações de seis artigos que abordam o mecanismo de resistência bacteriana (Quadro 5). Dentre esses artigos, dois deles, que são (Del fio; Mattos Filho; Groppo, 2000) e (Bozdogan, 1999) destacam que a bactéria pode se tornar resistente por duas maneiras, que seria por mutação espontânea do DNA bacteriano ou por transferência de plasmídeos.

**Quadro 5** - Trabalhos que abordam o mecanismo de resistência bacteriana.

Tema	Autor	Ano
Resistência bacteriana	Del fio; Mattos Filho; Groppo.	2000
A new resistance gene, linB, conferring resistance to lincosamides by nucleotidylation in <i>Enterococcus faecium</i> HM1025	Bozdogan	1999
Bactérias gram-positivas problemas: resistência do <i>estafilococo</i> , do <i>enterococo</i> e do <i>pneumococo</i> aos antimicrobianos	Tavares	2000
Tandem duplication in ermC translational attenuator of the macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance plasmid pSES6 from <i>Staphylococcus equorum</i> .	Lodder	1996
<i>Staphylococcal</i> manipulation of host immune responses	Thammavongsa et al.	2015
A variety of grampositive bacteria carry mobile mef genes. J. Antimicrob	Luna	1999

**Fonte:** Adaptado pelas autoras, 2023.

Segundo os estudos de Tavares (2018) a resistência bacteriana é obtida em quase todos os gêneros de bactérias. Esta resistência é um fenômeno genético relacionado à presença de genes específicos nas bactérias, os quais codificam

diversos mecanismos bioquímicos que inibem a ação dos antibióticos. É causada por mutações que ocorrem durante a fase de reprodução do germe, resultando em falhas na cópia das sequências de bases que compõem o DNA cromossômico e são responsáveis pelo código genético. Esses genes de resistência são frequentemente encontrados em plasmídios e transposons, e a resistência pode ser transmitida por meio de mecanismos como transdução, transformação e conjugação. Essa compreensão profunda dos mecanismos moleculares da resistência bacteriana destaca a importância de estratégias eficazes para conter sua disseminação e preservar a eficácia dos antibióticos no tratamento de infecções.

Segundo Bozdodan (1999) a resistência aos antibióticos acontece quando as bactérias adquirem genes que lhes permitem modificar o mecanismo de ação dos antibióticos, isso pode ocorrer por meio de mutações aleatórias do DNA ou por meio da absorção e transferência de plasmídeos. Em relação aos antibióticos da classe BETA-lactam, esses medicamentos agem inibindo as proteínas que se ligam a penicilina (conhecido como PBP) na parede celular das bactérias.

De acordo com Oliveira e colaboradores (2014) uma alteração no cromossomo pode também levar a mudanças na estrutura da membrana celular, o que, por sua vez, afetaria a capacidade da membrana de permitir a passagem de substâncias. Para um medicamento alcançar o seu alvo dentro de uma célula bacteriana, é essencial que ele possa atravessar tanto a parede celular quanto a membrana celular. Se, devido a essa alteração, o medicamento não consegue mais atravessar a membrana, ele não poderá atingir o seu alvo, como, por exemplo, um ribossomo ou o DNA da célula. Como resultado, os micro-organismos se tornam resistentes ao medicamento.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente estudo almejou por meio de uma revisão bibliográfica, pesquisas sobre o uso indiscriminado dos antibióticos e quais seriam as suas consequências nos microrganismos. Teve-se todo o seu foco na *Staphylococcus aureus*, uma bactéria Gram-positiva, de catalase-positivos, com seu tamanho variando entre 0,5 e 1,5 micrômetros de diâmetro. A sua grande maioria está vivenciada no próprio corpo humano e quando a barreira natural, como a epiderme, se rompe, pode ocasionar uma diversidade de infecções.

Através de dados coletados umas das doenças chamadas de: "Síndrome da Pele Escaldada", é uma das mais comuns e a que é conhecida como "Síndrome do Choque Tóxico", causada por essa bactéria, é de suma mais grave, podendo levar o paciente a óbito. Conseqüentemente, o uso dos antibióticos sem prescrição médica e com a falta de conhecimento sobre eles fizeram com que crescessem de forma significativa o número de bactérias, que, tornaram seus mecanismos de resistência mais fortes e em maior quantidade.

No Brasil, há uma taxa quatro vezes maior de farmácias espalhadas por todo o território do que a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que exista, dificultando assim a fiscalização dos Agentes de Saúde.

Concluiu-se que, a hipótese do trabalho de que a *S. aureus* tem seus mecanismos de resistências mais difíceis de serem combatidos por conta do uso indevido dos antibióticos foi comprovada pelos dados. Em pesquisas futuras, podem-se aprofundar mais sobre a bactéria *S. aureus* e seus mecanismos de resistência. Contudo, é importante que as pessoas entendam que o uso indiscriminado dessas substâncias pode ter consequências negativas para a saúde individual e coletiva. Sendo fundamental entender a dinâmica de disseminação desses plasmídeos e desenvolver estratégias para prevenir ou controlar a resistência aos antibióticos.

## REFERÊNCIAS

- ARCHER, G. L.; **Staphylococcus aureus: a well- armed pathogen.** Clin. Infect. Dis. 26: 1179-81, 1998.
- BELLOSO, W. H.; **Historia de los antibióticos.** Rev. Hosp. Ital. B. Aires, v. 29, n. 2, p. 102-11, 2009.
- BOZDOGAN, B.; BERREZOUGA L.; KUO, M. S.; YUREK DA. F. K. A.; STOCKMAN B. J.; LECLERCQ, R. **A new resistance gene, linB, conferring resistance to lincosamides by nucleotidylation in Enterococcus faecium HM1025.** Antimicrob. Agents Chemother. 43: 925-999. 1999.
- CALIXTO, C. M. F.; CAVALHEIRO, É. T. G. **Penicilina: efeito do acaso e momento histórico no desenvolvimento científico.** Química Nova na escola, v. 34, n. 3, p. 118-123, 2012.
- CASSETTARI, V. C.; STRABELLI, T.; MEDEIROS, E. A. S.; **Staphylococcus aureus Bacteremia: What Is The Impact Of Oxacillin Resistance On Mortality?** Brazilian Journal Infectious Diseases, 9 (1):70-76, 2005.
- CLARDY, J.; FISCHBACH, M. A.; CURRIE, C. R. **The natural history of antibiotics. Current biology,** v. 19, n. 11, p. R437-R441, 2009.
- 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.
- DEL FIO, F. S.; MATTOS FILHO, T. R.; GROPPPO, F. C. **Resistência bacteriana.** Rev. Bras. Med, v. 57, n. 10, p. 1129-1140, 2000.
- ESTRELA, T. S.; **Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira. Brasil, Ministério da Saúde, Assessoria de assuntos internacionais de saúde.** Saúde e política externa.; 20: 1998-2018.
- FAIR, R. J.; TOR, Y. **Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century.** Perspectives in medicinal chemistry, v. 6, p. PMC. S14459, 2014.
- GUIMARÃES D. O.; MOMESSO L. S.; PUPO M. T. **Antibióticos: Importância Terapêuticas e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes,** v. 33, n. 3, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. do Café, s/n, 14040-903 Ribeirão Preto – SP, Brasil, 2010, pp 669-678.

- HARRIS, L. G.; FOSTER, S. J.; RICHARDS, R. G. **An Introduction To Staphylococcus aureus, and techniques for identifying and quantifying *S. aureus* adhesins in relations to adhesion to biomaterials: Review.** European Cells and Materials. v.4, n.2, p.39-60, 2002.
- HUTCHINGS, Matthew I.; TRUMAN, A. W.; WILKINSON, B. **Antibiotics: past, present and future.** Current opinion in microbiology, v. 51, p. 72-80, 2019.
- KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M.; SCHRECKENBERGER, P.C. et al, **Diagnóstico Microbiológico 5 Edição: Guanabara-Koogan: Cap 11: Cocos Gram Positivos: Parte I: Estafilococos e Microrganismos Relacionados,** 2001.
- LADHANI, S.; JOANNOU, C. L.; LOCHIE, D. P. et al. **Clinical, microbial, and biochemical aspects of the exfoliative toxins causing staphylococcal scalded – skin syndrome.** Clin. Microbiol. Ver. 12: 224-42, 1999.
- LIMA, C. C.; BENJAMIM, S. C. C.; SANTOS, R. F. S. **Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão.** CuidArte, Enferm, p. 105-113, 2017.
- LIMA, M. F. P. et al. **Staphylococcus aureus e as infecções hospitalares–Revisão de Literatura.** Uningá Review, v. 21, n. 1, 2015.
- LODDER, G. et al. **Tandem duplication in ermC translational attenuator of the macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance plasmid pSES6 from Staphylococcus equorum.** Antimicrobial agents and chemotherapy, v. 40, n. 1, p. 215-217, 1996.
- LUNA, V. A. et al. **A variety of gram positive bacteria carry mobile mef genes. J. Antimicrob. Chemother.** 44: 19-25.1999.
- MIYAKI, M. **Monitoramento microbiológico sequencial da secreção traqueal em pacientes intubados internados em unidade de terapia intensiva pediátrica.** Jornal de Pediatria, v. 81, p. 3-4, 2005.
- OLIVEIRA, C. F. et al. **Emergência de Staphylococcus aureus resistentes aos antimicrobianos: um desafio contínuo.** Programa de Pós-Graduação em Microbiologia. UEL, PR; Docente do Departamento de Microbiologia. Centro de Ciências Biológicas. UEL, PR; Docente do Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas. Centro de Ciências da Saúde. UEL, PR. Rev. Ciênc. Méd. Biol., Salvador, ISSN 1677-5090 v. 13, n. 2, 2014 pp 243.
- OLIVEIRA, M.; PEREIRA, K. D. S. P. S.; ZAMBERLAM, C. R. **RESISTÊNCIA BACTERIANA PELO USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS: UMA QUESTÃO**

- DE SAÚDE PÚBLICA:** doi. org/10.29327/4426668. Revista Ibero-americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 6, n. 11, p. 183-201, 2020.
- OLIVEIRA, N. F. **Uso indiscriminado de antibióticos nos serviços de atenção básica:** revisão bibliográfica. 2010.
- PEDROSO, M. T. R.; BATISTA, M. A. T. **Uso indiscriminado de antibióticos e resistência bacteriana.** 2014.
- PÉREZ, N.; PAVAS, N.; RODRÍGUEZ, E. I. **Resistencia de Staphylococcus aureus a los antibióticos em um hospital de la Orinoquia colombiana.** Infectio, v. 14, n. 3, p. 167-173, 2010.
- PETRONE, R. R. C. B.; BALDASSI, L.; BIDOIA, E. **Sensibilidade de Staphylococcus aureus aos extratos de Aristolochia gigantea mart. E zucc.** Arquivos do Instituto Biológico, p. 576-578, 2004.
- ROBERT, S; CHAMBERS, S. **Diagnosis and management of Staphylococcus aureus infections of the skin and soft tissue.** Internal Medicine Journal 35(2): 97–105 2005.
- 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.
- SILVA, E. C. B. F.; MACIEL, M. A. V.; MELO, F. L. M. et al. **Staphylococcus aureus: aspectos biológicos e patogênicos,** Na. Fac. Med. Univ. Fed. Pernamb. 52 (2); 1-4, 2007.
- SOARES, I. C.; GARCIA, P. C. **RESISTÊNCIA BACTERIANA: a relação entre o consumo indiscriminado de antibióticos e o surgimento de superbactérias.** Acesso em, v. 8, 2020.
- SOARES, M. A. S. et al. **Macroalgae as a source of valuable antimicrobial compounds: extraction and applications.** Antibiotics, 2020.
- 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.
- SOUZA, R. H. **O Controle De Antimicrobianos: O Que Podemos Esperar? [Monografia].** Rio Verde- GO, 2016. Graduação em Farmácia, Faculdade de farmácia, da Universidade de Rio Verde - UniRV – Campus Rio Verde, 2016.

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

THAMMAVONGSA, V. et al. **Staphylococcal manipulation of host immune responses. Nature reviews.** Microbiology, v. 13, n. 9, p. 529–43, 2015

TRABULSI, L. R.; **Microbiologia Cap 20: Staphylococcus aureus**, p 175 – 182, Atheneu, 2005.