

Fatores de risco associados à transição de colonização para infecção por *Staphylococcus aureus*: revisão de literatura

Nicole Reis Nascimento, Medicina, Centro Universitário Integrado de Campo Mourão, Brasil

Joana Emanuelle de Amorim Vilas Boas, Medicina, Centro Universitário Integrado de Campo Mourão, Brasil

Mariana Artifon, Medicina, Centro Universitário Integrado de Campo Mourão, Brasil

Sarah Joyce Almeida da Silva, Medicina, Centro Universitário Integrado de Campo Mourão, Brasil

Victo Emanuel Silva, Medicina, Centro Universitário Integrado de Campo Mourão, Brasil

Vitória Moreno Simões, Medicina, Centro Universitário Integrado de Campo Mourão, Brasil

Paula Assis Queiroz, Medicina, Centro Universitário Integrado de Campo Mourão, Brasil, paula.queiroz@grupointegrado.br

Resumo em português: Introdução: *Staphylococcus aureus* são cocos Gram-positivos que podem ser encontrados como colonizante da microbiota normal da pele e mucosas de seres humanos, apresentando-se como patógenos oportunistas associados a diversos tipos de infecções. As infecções causadas por *S. aureus* variam desde as mais simples – infecções na epiderme – até as mais graves, como infecções pulmonares e septicemia. **Objetivo:** O presente trabalho tem como objetivo a realização de uma revisão narrativa de literatura a fim de elucidar os fatores de risco relacionados ao processo de transição entre colonização e infecção por *S. aureus*. **Metodologia:** Nesta revisão, foram utilizados estudos em português e inglês, coletados do Pubmed e Lilacs – feitos entre 2019 e 2024 – que representassem os fatores de risco associados à transição de colonização para infecção por *S. aureus*, bem como sua prevalência e as manifestações patológicas. **Resultados:** Desse modo, este artigo descreve as suas formas de disseminação, locais de colonização, riscos associados, mecanismos de virulência e a importância do ambiente hospitalar na disseminação desse patógeno. **Conclusão:** Logo, fica clara a complexidade a respeito da bactéria *S. aureus* no processo de transição da colonização para a infecção, assim esse tema se torna ainda mais evidente e relevante para novas pesquisas. Desta forma, a implementação de práticas de controle de infecção e a conscientização sobre a colonização são fundamentais para a redução de acometimentos por *S. aureus*.

Palavras-chave: Infecção. *Staphylococcus aureus*. Colonização.

Resumo em inglês: Introduction: *Staphylococcus aureus* are Gram-positive cocci that can be found as colonizers of the normal microbiota of the skin and mucous membranes of humans, presenting themselves as opportunistic pathogens associated with various types of infections. Infections caused by *S. aureus* range from the simplest - epidermal infections - to the most serious,

such as pulmonary infections and septicemia. **Objective:** The aim of this study is to carry out a narrative literature review in order to elucidate the risk factors related to the transition process between colonization and infection by *S. aureus*. **Methodology:** This review used studies in Portuguese and English, collected from Pubmed and Lilacs - made between 2019 and 2024 - that represented the risk factors associated with the transition from colonization to infection by *S. aureus*, as well as its prevalence and pathological manifestations. **Results:** In this way, this article describes its forms of dissemination, colonization sites, associated risks, virulence mechanisms and the importance of the hospital environment in the dissemination of this pathogen. **Conclusion:** The complexity of the *S. aureus* bacterium in the transition process from colonization to infection is clear, so this topic becomes even more evident and relevant for further research. In this way, implementing infection control practices and raising awareness about colonization are fundamental to reducing *S. aureus* infections.

Keywords: Infection. *Staphylococcus aureus*. Colonization.

INTRODUÇÃO

Staphylococcus aureus é um patógeno colonizador de pele e mucosas, sendo as narinas o principal sítio de colonização (Gu *et al.*, 2024). Embora faça parte da microbiota natural do ser humano, a colonização por *S. aureus* pode aumentar significativamente os riscos para o desenvolvimento de doenças invasivas, as quais variam desde infecções em epiderme e tecidos moles até quadros clínicos mais graves como endocardite infecciosa, infecções de corrente sanguínea, doenças em ossos e articulações, bem como infecções pleuropulmonares (Ráz *et al.*, 2023).

Estudos indicam que cepas colonizadoras de *S. aureus* não apresentam potencial patogênico, enquanto que cepas invasoras podem desencadear as manifestações patológicas graves associadas à infecção. O processo infeccioso frequentemente se inicia após uma violação das barreiras imunológicas naturais, especialmente na mucosa nasal e garganta, permitindo a invasão do patógeno em tecidos internos e o estabelecimento de sítios infecciosos em diversos sistemas do organismo (Ráz *et al.*, 2023).

Embora a transição de uma colonização assintomática para uma infecção por *S. aureus* ainda não apresente causas bem estabelecidas, pesquisas recentes sugerem a influência de diversos fatores associados ao hospedeiro, modificações de virulência bacteriana e até mesmo modificações ambientais (Zhao *et al.*, 2022; Bastock *et al.*, 2021).

A compreensão sobre esses fatores são cruciais para a prática clínica, tendo em vista as potenciais manifestações patológicas da infecção e as influências associadas à transição, como o atual aumento das temperaturas globais e as modificações patológicas observadas na bactéria. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo a realização de uma revisão de literatura a fim de elucidar os fatores de risco relacionados ao processo de transição entre colonização e infecção por *S. aureus*.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, a qual guiou-se por uma conduta qualitativa. As buscas foram realizadas utilizando a seguinte base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): Literatura LatinoAmericana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), além dos dados da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED) - o foco nessas bases de dados pode ter restringido o alcance a outros artigos também relevantes - optou-se pelos idiomas português e inglês, em um período temporal entre 2019 e 2024, visando a escolha de artigos mais recentes e atualizados.

Na busca de materiais bibliográficos, foram utilizando os termos MeSH e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) “*infecção*”, “*Staphylococcus aureus*”, “*colonização*”, e suas traduções para o inglês, “*infection*”, “*Staphylococcus aureus*”, “*colonization*”. O operador booleano “AND” também foi utilizado para refinar a busca. Após busca inicial, 131 artigos foram selecionados para análise. Procedeu-se com a leitura dos resumos para avaliação da relevância dos trabalhos, e, posteriormente, a leitura completa de artigos selecionados para análise mais aprofundada e criteriosa. Após a leitura dos artigos completos, foram selecionados 10 artigos utilizados para esta revisão.

Os critérios de inclusão utilizados foram estudos que possuísem relevância direta para o objetivo proposto para essa revisão, a qualidade metodológica dos estudos e a publicação em periódicos reconhecidos na área da saúde. Foram também aplicados os seguintes critérios de exclusão: pesquisas que divergem do tema proposto, artigos de anos anteriores, ou que não tiveram metodologia clara, além de ensaios clínicos e estudos randomizados.

REVISÃO DE LITERATURA

O *S. aureus* é um patógeno oportunista que se dissemina por mucosas, em especial pela mucosa nasal. Essa bactéria está intrinsecamente relacionada aos ambientes cotidianos, entretanto, sua maior prevalência se dá em ambientes relacionados à assistência à saúde, sobretudo, em UTIs e casas de repouso para idosos. Além disso, sabe-se que esse patógeno é o principal responsável pelo acometimento de infecções da corrente sanguínea, de pele e tecidos moles. (Gu *et al.*, 2024).

A colonização do corpo humano por *S. aureus* não envolve somente uma área específica, a bactéria além de colonizar a via nasal, pode também por áreas de intestino e algumas regiões da pele. Apesar de somente algumas pessoas serem colonizadas, elevadas concentrações séricas de anticorpos antiestafilocócicos são visíveis em portadores e não portadores da bactéria, fato que indica que o contato

com a *S. aureus* ocorre em grande parte dos indivíduos em algum momento da vida (Piewngam & Otto, 2024).

Embora a transição de uma colonização assintomática para uma infecção por *S. aureus* ainda não apresente causas bem estabelecidas, diversos fatos têm sido associados à essa transição. Entre eles, destacam-se fatores inerentes ao hospedeiro, como idade, etnia e localização geográfica, bem como modificações bacterianas, como a presença de fatores de virulência e o estado metabólico da *S. aureus*, são capazes de aumentar a patogenicidade da bactéria (Zhao *et al.*, 2022). Além disso, alterações ambientais como variações em temperatura, pH e a disponibilidade de nutrientes, podem impactar a expressão gênica e patogenicidade da *S. aureus* e, conseqüentemente, contribuir para a transição de uma bactéria comensal para um patógeno infectante (Bastock *et al.*, 2021).

O transporte de *S. aureus* tem sido identificado como um fator significativo no desenvolvimento de infecções invasivas. Apesar disso, a literatura atual carece de evidências sobre elementos genéticos que possam explicar a transição do fenótipo colonizador para o invasivo. As características de adaptação fenotípica desses isolados ainda são pouco exploradas. A comparação sistemática dos isolados colonizadores e invasivos revelou semelhanças nas características de aderência, hemólise, capacidade reprodutiva, resistência a antibióticos e virulência em um modelo de infecção utilizando *Galleria mellonella*. Além disso, as diferenças genéticas observadas entre os isolados foram mínimas. Esses resultados indicam que, embora os fenótipos sejam semelhantes, a adaptação entre isolados colonizadores e invasivos é limitada. Adicionalmente, foi constatado que a maioria dos pacientes apresenta rupturas nas barreiras físicas da pele ou mucosas, reforçando a ideia de que a colonização por *S. aureus* representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças invasivas (Räz *et al.*, 2023).

S. aureus se destaca como uma das principais causas de morte relacionadas a infecções em nível global, figurando como um dos poucos agentes bacterianos, junto ao *Mycobacterium tuberculosis*, que superam anualmente a marca de um milhão de óbitos atribuídos. Infecções graves causadas por *S. aureus* ocorrem em ambientes hospitalares, afetando frequentemente pacientes vulneráveis, como aqueles com imunodeficiências ou que passaram por procedimentos cirúrgicos. As infecções mais comuns incluem comprometimentos do trato respiratório inferior, infecções sanguíneas e infecções peritoneais ou intra-abdominais. Além disso, *S. aureus* é responsável por diversas infecções cutâneas de leve a moderada intensidade na comunidade, que em alguns casos podem se tornar crônicas ou recorrentes. Este patógeno também está associado à dermatite atópica (eczema). A notável variedade de infecções que *S. aureus* pode provocar está intimamente ligada à sua vasta gama de fatores de virulência e mecanismos patogênicos. Esses fatores incluem moléculas de adesão, que auxiliam na colonização dos tecidos, e diversos mecanismos de evasão do sistema imunológico, permitindo que o patógeno contrarie quase todas as respostas da defesa inata do hospedeiro. Além disso, *S. aureus* produz uma variedade de toxinas que têm a capacidade de lisar diferentes tipos de células do sistema imunológico e outras células do corpo (Piewngam e Otto, 2024).

Além disso, o processo infeccioso, muitas vezes, está relacionado à introdução de bactérias por meio de cirurgias, sendo comumente essa a principal causa de infecção do sítio cirúrgico. Pessoas com problemas de saúde como imunossupressão, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica e distúrbios genéticos raros são caracterizadas como mais suscetíveis à infecção por *S. aureus*, uma vez que tais patologias são associadas a fatores de risco. (Piewngam & Otto, 2024).

Dentre os mecanismos envolvidos no processo de instalação do *S. aureus* no tecido hospedeiro, destacam-se estes quatro principais fatores de virulência: fatores de virulência secretados, enzimas extracelular, proteínas de superfície do *S. aureus* e padrões moleculares associados a patógenos. Quanto aos fatores de virulência secretados, tem-se como exemplo as toxinas e os superantígenos, ambos possuem a capacidade de romper a membrana da célula hospedeira e consequentemente induzir nas células alvo a sua lise e inflamação. Já as enzimas extracelular buscam proporcionar e garantir a nutrição, a disseminação e a sobrevivência da bactéria, o que ocorre ao romperem moléculas pertencentes ao hospedeiro, por exemplo. Buscar promover a adesão, a invasão e o escape imunológico são as funções principais das proteínas de superfície do *S. aureus*, enquanto a promoção de respostas inflamatórias está sob função dos PAMPs - padrões moleculares associados ao patógeno. Na patogênese do *S. aureus* diferentes tipos de células inflamatórias estão envolvidas, destacam-se os macrófagos, mastócitos, eosinófilos, neutrófilos, ceratinócitos, basófilos e células T (Chen *et al.*, 2022).

Howden *et al.* (2023) ao descrever os mecanismo de infecção pelo *S. aureus* aponta a importância da formação de biofilme na patogênese do *S. aureus*. Biofilmes como os encontrados em dispositivos médicos e tecidos, que acabam gerando infecções difíceis de tratar pelo mesmo fornecendo proteção contra tratamentos antimicrobianos e o sistema imunológico. Além disso, a secreção de substâncias como hemolisinas e nucleases ajuda na evasão do sistema imunológico, promovendo um estado anti-inflamatório que favorece a persistência da infecção (Howden *et al.*, 2023).

No mesmo estudo, Howden *et al.* (2023) discorre sobre como as leucocidinas, como a PVL e a HlgAB ajudam as bactérias a sobreviver em biofilmes, especialmente em feridas suínas. Essas substâncias induzem a formação de armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NETs do inglês neutrophil extracellular traps) pelos neutrófilos, que são eficazes contra bactérias livres, mas ineficazes contra *S. aureus* em biofilmes. A nuclease *S. aureus* degrada o DNA das NETs, favorecendo a dispersão das bactérias e aumentando o risco de infecções. Além disso, a proteína LukAB desempenha um papel importante na resistência de *S. aureus* à morte induzida por fagócitos em biofilmes (Howden *et al.*, 2023).

Os biofilmes de *S. aureus* influenciam a resposta imune do hospedeiro, levando a um estado anti-inflamatório que favorece a sobrevivência das bactérias. A presença de células MDSCs e macrófagos do tipo M2 contribui para essa imunossupressão, que é comum em ambientes tumorais. Estudos mostram que

MDSCs em infecções ortopédicas apresentam altos níveis de mediadores anti-inflamatórios, como arginase 1 e IL-10. A remoção dessas células melhora a eliminação das bactérias (Howden *et al.*, 2023). Sendo assim, pode-se inferir, que a população hospitalizada sob cuidados médicos fazendo o uso de sondas, cateteres ou com feridas de cicatrização lenta estão incluídos na população de risco para a colonização e infecção pela *S. aureus* devido a quebra da integridade da pele ou mucosas que funcionam como uma primeira barreira contra a bactéria.

Em relação às infecções de corrente sanguínea, após entrar na corrente sanguínea, o *S. aureus* é inicialmente eliminado por macrófagos hepáticos especializados chamados células de Kupffer. As plaquetas circulantes auxiliam neste processo ao se agregarem em torno de bactérias na superfície das células de Kupffer, envolvendo o *S. aureus* até que ele seja adequadamente fagocitado. A eficácia deste sequestro difere entre as cepas de *S. aureus*, o que sugere a presença de alguns mecanismos ainda não compreendidos de evasão das células de Kupffer (Jwiecinski & Horswill, 2020; Jorch, et al., 2019). Evidências crescentes apontam para diferenças dependentes da cepa e do hospedeiro nos mecanismos de infecções da corrente sanguínea por *S. aureus*. Cepas mais virulentas de *S. aureus* intracelular interagem com o sistema de coagulação do hospedeiro e endotélio (Jwiecinski & Horswill, 2020).

As infecções por *S. aureus* frequentemente ocorrem novamente, porém, tipicamente as infecções de pele mais do que infecções de corrente sanguínea, sugerindo um possível envolvimento de algum mecanismo imunológico de memória protetora na sepse (Jwiecinski & Horswill, 2020).

Enamorado *et al.* (2023) apresenta um estudo onde demonstra um novo papel da imunidade adaptativa no controle direto do reparo neuronal em tecidos periféricos, trazendo a importância do controle da microbiota no período pós infecção. Uma citocina liberada por células T comensais residentes na pele coordena o reparo neuronal. O diálogo entre os sistemas nervoso e imunológico influencia o comportamento do hospedeiro, o metabolismo e a inflamação, destacando um papel potencial para a imunidade adaptativa no processamento sensorial e no comportamento social (Enamorado *et al.*, 2023).

Além disso, a imunidade adaptativa também foi identificada como um contribuinte para o processo de reparo neuronal. Os tecidos de barreira, como a pele e o intestino, são constantemente expostos a micróbios, com encontros com micróbios simbióticos promovendo respostas imunes específicas que auxiliam na regeneração celular. O estudo sugere que as células Th17, específicas do comensal, podem ser fundamentais na mediação do reparo neuronal por meio da IL-17A. (Enamorado *et al.*, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção pela bactéria *S. aureus* e o processo de transição da colonização para a infecção é um evento multifatorial, sendo fundamental o conhecimento dos fatores de risco associados, os mecanismos de virulência e a importância do ambiente hospitalar na disseminação desse patógeno. Embora *S. aureus* seja

frequentemente parte da microbiota normal, sua capacidade de provocar infecções graves em populações vulneráveis, especialmente em ambientes controlados, como UTIs e lares de idosos, ressalta a necessidade de vigilância contínua e estratégias de prevenção.

Os fatores de virulência, incluindo a formação de biofilmes, a secreção de toxinas e a evasão das respostas imunes, desempenham papéis cruciais na patogênese das infecções por *S. aureus*. A capacidade desta bactéria de se adaptar a diferentes microambientes e sua resistência às terapias antimicrobianas destacam a importância de pesquisas adicionais que explorem a genética dos isolados colonizadores até se tornarem invasivos. Compreender esses mecanismos auxilia na prevenção e na possibilidade de um tratamento efetivo para tais infecções, possibilitando um caminho para futuras intervenções terapêuticas.

Estudos sugerem que os avanços futuros provavelmente serão na medicina personalizada e de precisão, onde as intervenções seriam adaptadas às particularidades da cepa bacteriana infectante e às respostas do hospedeiro, especialmente em casos de sepse (Jwiecinski & Horswill, 2020).

Diante do aumento global das temperaturas e das mudanças nos padrões de saúde pública, este estudo reforça a necessidade da implementação de práticas de controle de infecção, a conscientização sobre a colonização e a vigilância epidemiológica. Ademais, pesquisas aprofundadas são essenciais para redução das taxas de infecção e os riscos associados a *S. aureus*.

REFERÊNCIAS

BASTOCK, Raeven A. *et al.* *Staphylococcus aureus* responds to physiologically relevant temperature changes by altering its global transcript and protein profile. **mSphere**, v. 6, n. 2, 2021.

CHEN, H. *et al.* Exploring the Role of *Staphylococcus aureus* in Inflammatory Diseases. **Toxins**, v. 14, n. 464. 2022.

ENAMORADO, M. *et al.* Immunity to the microbiota promotes sensory neuron regeneration. **Cell**, v. 186, n. 3, 2023.

GU, F. *et al.* Genome-wide comparative analysis of CC1 *Staphylococcus aureus* between colonization and infection. **European Journal of Medical Research**, v. 29, n. 1, 2024.

HOWDEN, Benjamin P. *et al.* *Staphylococcus aureus* host interactions and adaptation. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, n. 6, 2023.

JORCH, S.K. *et al.* Peritoneal GATA6+ macrophages function as a portal for *Staphylococcus aureus* dissemination. **Journal of Clinical Investigation**, v. 129, p. 4643-4656, 2019.

KWIECINMSKI, J. M., HORSWILL, A. R. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. **Current Opinion in Microbiology**, v. 53, p. 51-60, 2020.

PIEWNGAM, P. & OTTO, M. *Staphylococcus aureus* colonisation and strategies for decolonisation. **The Lancet Microbe**, v. 5, n. 6, 2024.

RÄZ, A. K. *et al.* Limited adaptation of *Staphylococcus aureus* during transition from colonization to invasive infection. **Microbiology Spectrum**. v. 11, n. 4, 2023.

ZHAO, N. A. *et al.* Virulence adaption to environment promotes the age-dependent nasal colonization of *Staphylococcus aureus*. **Emerging Microbes & Infections**, v. 11, n. 1, 2022.