

PRODUÇÃO DE BIOFILME POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Rodrigo Boscarol¹, Janaina Daniel Ouchi¹, Gabriella Cristina Pereira²

Resumo: O crescimento bacteriano em superfícies é comumente chamado de biofilme, que são organizações de células bacterianas aderidas a uma superfície e envoltas por uma matriz adesiva excretada pelas células e por células mortas. A matriz geralmente é uma mistura de polissacarídeos, proteínas e ácidos nucleicos que unem as células. *Staphylococcus aureus* é uma bactéria Gram positiva responsável por grande parte das infecções nosocomiais e adquiridas na comunidade, com taxas relevantes de morbidade e mortalidade cujo controle é um desafio na saúde pública mundial. Hoje mais de 90% das cepas de *Staphylococcus aureus* são resistentes à metilina, penicilina, aminoglicosídeos, macrolídeos, lincosaminas e até outros beta-lactâmicos. Diante desse cenário, a vancomicina representa uma opção para o tratamento de infecções de *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA). **Método:** Trata-se de uma revisão bibliográfica de 2007 à 2017, a respeito da produção de Biofilme por *Staphylococcus aureus* e dos possíveis antibióticos contra esse microrganismo. Para o qual, foram consultados sítios eletrônicos, livros, revistas sobre microbiologia e que abordassem o tema citado. **Considerações Finais:** O combate a formação de biofilmes é de grande importância para o ambiente hospitalar, uma vez que estes podem causar prejuízos econômicos ou problemas de saúde pública. Dessa forma, a compreensão do conceito de biofilmes microbianos e de aspectos inerentes a sua estrutura e composição, bem como de seu processo de formação, são fundamentais para o desenvolvimento de estratégias de controle efetivas e entendimento do risco que estes representam para toda comunidade hospitalar.

PALAVRAS-CHAVE: Biofilmes bacterianos, depósitos dentários, antimicrobianos, bactericidas.

1. Mestre Docente do curso de Enfermagem da Faculdade Anhanguera de Sorocaba.
2. Acadêmica do 6º semestre de Enfermagem da Faculdade Anhanguera de Sorocaba.

DESENVOLVIMENTO

O crescimento bacteriano em superfícies é comumente chamado de biofilme, constituindo agregados de microcolônias bacterianas de fenótipo diferenciado aderidas umas as outras formando comunidades complexas envoltas por uma matriz extracelular que se fixam em superfícies bióticas e abióticas (MADIGAN et al., 2016)

De acordo com Abdalla et al. (2014), o mecanismo de formação do biofilme envolve quatro etapas sequenciais fundamentais como, a adesão na superfície, produção da matriz extracelular, formação de colônias, e dispersão do biofilme.

A matriz extracelular é constituída por proteínas, ácidos nucleicos, lipídeos e principalmente por polissacarídeos e é responsável pela maturação do biofilme, permitindo a adesão primária dos microrganismos, colaborando para a estrutura e propiciando ampla proteção em relação a resposta imunológica do hospedeiro e à ação dos antimicrobianos (MADIGAN et al., 2016).

A estrutura tridimensional do biofilme confere adesão do crescimento bacteriano sobre as superfícies, essa conformação mantém as células unidas possibilitando a “comunicação” entre elas chamado de “quorum sensing” (SHI et al., 2014).

A sensibilidade bacteriana reduzida, frente aos antimicrobianos está na dificuldade de penetração no biofilme devido a estrutura polimérica tridimensional da matriz extracelular (DONG et al., 2015).

Os biofilmes tem implicações significativas na medicina, pois dispositivos médicos implantáveis são suscetíveis à colonização por *Staphylococcus aureus* e as infecções causadas por seu biofilme tem sido associadas com dispositivos como, próteses valvulares cardíacas, estimuladores cardíacos, lentes de contato, linhas intravasculares (McCARTHY et al., 2015).

Estima-se que que anualmente, nos Estados Unidos, cerca de 10 milhões de indivíduos sejam acometidos por infecções associadas a biofilmes presentes em implantes ou decorrentes de procedimentos médicos invasivos (SHI et al., 2014).

O crescimento formado ao redor da superfície dental, por exemplo, contém entre 100 a 200 espécies diferentes, no total a boca humana é o habitat de cerca de 700 espécies, assim, justifica-se a importância da higiene oral rotineira, já que a placa dental é um biofilme típico com microrganismos responsáveis pelas cáries e endocardites (GRAZIANO, 2015).

MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa teórica a partir de achados de uma revisão bibliográfica, a respeito da produção de Biofilme por *Staphylococcus aureus* e dos possíveis antibióticos contra esse

microrganismo. Para o qual, foram consultados sítios eletrônicos, livros, revistas sobre microbiologia e que abordassem o tema citado.

REVISÃO DA LITERATURA

Staphylococcus aureus é uma bactéria Gram positiva responsável por grande parte das infecções nosocomiais e adquiridas na comunidade, com taxas relevantes de morbidade e mortalidade cujo controle é um desafio na saúde pública mundial (HOLLAND et al., 2014).

Esse microrganismo possui a capacidade de invadir e sobreviver no interior das células fagocíticas, evadir da resposta imunológica e de formar biofilme nas superfícies orgânicas, como mucosas de vários tecidos e inorgânicas, como próteses e cateteres (HONARY et al., 2014).

Hoje mais de 90% das cepas de *Staphylococcus aureus* são resistentes à meticilina, penicilina, aminoglicosídeos, macrolídeos, lincosaminas e até outros beta-lactâmicos (ELKHODAIRY et al., 2014; SHI et al., 2014).

Diante desse cenário, a vancomicina representa uma opção para o tratamento de infecções de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (ELKHODAIRY et al., 2014; SHI et al., 2014; HOLLAND et al., 2014; MEN et al., 2016).

O primeiro experimento demonstrando a tolerância das células em biofilme foi feito por Leeuwenhoek. Nesse simples teste, Leeuwenhoek observou que não era possível matar a placa bacteriana, *in situ* em seus dentes, após prolongadas lavagens com vinagre. Atualmente, sabe-se que biofilmes bacterianos demonstram ter uma tolerância aos antibióticos de 100 a 1.000 vezes maior em relação aos seus homólogos na forma planctônica (DUFOUR et al., 2012).

Embora os antibióticos possam diminuir a quantidade de bactérias viáveis nos biofilmes, o tratamento antimicrobiano não é capaz de erradicar completamente o patógeno, ocorrendo, conseqüentemente, infecções refratárias. A tolerância de biofilmes microbianos depende das espécies bacterianas que o compõem, mas, além disso, muitos outros fatores estão por trás desse comportamento persistente (DUFOUR et al., 2012).

Vários fatores têm sido sugeridos para explicar a resistência de biofilmes a agente antimicrobianos: bactérias em biofilmes, particularmente aquelas presentes nas camadas mais internas, apresentam reduzidas taxas metabólicas e de crescimento; a matriz de polímeros extracelulares age como um adsorvente, reduzindo a quantidade de antimicrobiano disponível para interagir com as células do biofilme; adicionalmente, a matriz de substâncias poliméricas extracelulares pode reduzir fisicamente a penetração do agente antimicrobiano; e células em biofilme são fisiologicamente distintas de células

planctônicas e expressam fatores de proteção específicos, tais como bombas de efluxo (MEN et al., 2016).

O sistema imune do hospedeiro é capaz de neutralizar células persistentes na forma planctônica, mas devido a proteção conferida pela arquitetura do biofilme, após a pausa do tratamento com antimicrobianos, as células persistentes retomam seu crescimento no biofilme, causando recaídas de infecção (MADIGAN et al., 2016).

Diante dos inúmeros mecanismos de resistência, nota-se que o tratamento empírico é arriscado, no entanto, essa intervenção terapêutica torna-se inevitável, uma vez que a doença tem caráter severo e a espera pelo tratamento tende a agravar seu prognóstico (Mc CARTHY et al., 2015).

O desenvolvimento de testes de sensibilidade aos antimicrobianos está historicamente ligado aos avanços alcançados nas terapias antibacterianas. Após a descoberta de novos antimicrobianos e por ocasião, de sua introdução no comércio, a necessidade da realização dos testes de sensibilidade tornou-se evidente (BUTLER et al., 2014).

A realização de testes de sensibilidade é indispensável, pois auxilia no esclarecimento acerca das características epidemiológicas das bactérias. A partir desses dados, poderá ser estabelecido um protocolo terapêutico eficaz e predefinido, que será adotado nos futuros casos da doença (MEN et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de mecanismos de resistência aos antibióticos demonstrado pelo *Staphylococcus aureus* está diretamente relacionado com os procedimentos empregados na sua antibioticoterapia. Contudo, a compreensão dos mecanismos da patogenicidade dessa perigosa bactéria pode orientar os profissionais de saúde, principalmente enfermeiros e médicos na racionalização de sua antibioticoterapia, minimizando, assim, as chances de seleção de cepas resistentes e multirresistentes aos antibióticos.

O combate a formação de biofilmes é de grande importância para o ambiente hospitalar, uma vez que estes podem causar prejuízos econômicos ou problemas de saúde pública. Dessa forma, a compreensão do conceito de biofilmes microbianos e de aspectos inerentes a sua estrutura e composição, bem como de seu processo de formação, são fundamentais para o desenvolvimento de estratégias de controle efetivas e entendimento do risco que estes representam para toda comunidade hospitalar.

REFERÊNCIAS

- ABDALLA, M.; BENOLIEL, C.; DRIDER, D.; DHULSTER, P. **Biofilm formation and persistence on abiotic surfaces in the context of food and medical environments.** Archives of Clinical Microbiology, v. 196, p. 453-472, doi:10.1007/s00203-014-0983-1, 2014.
- BUTLER, M. S.; HANSFORD, K. A.; BLASKOVICH, M. A. T.; HALAI, R. C. M.; **Glycopeptide antibiotics: Back to the future.** The Journal of Antibiotics advance online publication. 1-14, 2014.
- CLSI. **Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically;** Approved Standard—Ninth Edition. CLSI document M07-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
- DONG, D.; THOMAS, N.; THIERRY, B.; VREUGDE, S. **Distribution and Inhibition of Liposomes on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm.** PLOS one. 10:1-16, 2015.
- DUFOUR, D.; LEUNG, V.; LÉVESQUE, C. M.; **Bacterial biofilm: structure, function, and antimicrobial resistance.** Endodontic Topics, v. 22, p. 2–16, 2012.
- ELKOHORAI, K. A.; AFIFI, A. S.; ZAKARIA, A. S. **A Promising Approach to Provide Appropriate Colon Target Drug Delivery Systems of Vancomycin HCL: Pharmaceutical and Microbiological Studies.** Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. 2014.
- FLEMMING, H. C.; WINGENDER, J. **The biofilm matrix.** Nature reviews. Microbiology, v.8, p. 623–633, 2010.
- GRAZIANO, T.S., CUZZULLIN, M.C., FRANCO, G.C., SCHWARTZ-FILHO, H.O., DE ANDRADE, E.D., et al. (2015) **Statins and Antimicrobial Effects: Simvastatin as a Potential Drug against *Staphylococcus aureus* Biofilm.** PLOS ONE 10(5): e0128098. doi: 10.1371/journal.pone.0128098.
- HOLLAND, T.L.; ARNOLD, C.; FOWLER JR, V.G. **Clinical Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. A Review.** JAMA 313(13): 1330-1341. doi:10.1001/jama.2014.9743; 2014.

HONARY, S.; EBRAHIMI, P.; HADIANAMREI, R. **Optimization of particle size encapsulation efficiency of vancomycin nanoparticles by response surface methodology**. Pharmacy Development Technology, 19:987-998; 2014.

MAGIGAN, M. T.; MARTINKO, J.; BENDER, K.; BUCKLEY, D. **Microbiologia de Brock**. 14 ed. Porto Alegre: Artmed. 2016. 1006 p.

Mc CARTHY, H.; RUDKIN, J.K.; BLACK, N.S.; GALLAGHER, L. **Methicillin resistance and the biofilm phenotype**. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 5:1-9, 2015.

MEN, P.; LI, H. B.; ZHAI, S. D.; ZHAO, R. S. **Association between the AUC/MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis**. PLOS one 11(1): e0146224, 2016.

SCRIBONI, A. B.; **Caracterização e Efeito da Encapsulação da Vancomicina em Lipossomas sobre o Biofilme de *Staphylococcus Aureus***. 2016. Tese (Doutorado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade de Campinas, Piracicaba, 2016.

SHI, J.; MAO, N. F.; WANG, L.; **Efficacy of Combined Vancomycin and Fosfomycin against Methicillin Resistance *Staphylococcus aureus* in Biofilm *in VIVO***. PLOS one. 9:1-14. 2014.