

Enterocolite por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina associada ao uso de antibióticos: revisão da literatura

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus enterocolitis associated with antibiotic use: a literature review.

¹ Marcelo Betim Paes Leme  

¹ Rodrigo Cuiabano Paes Leme  

¹ Hospital Unimed Volta Redonda

RESUMO

O uso de antibióticos está associado à disbiose intestinal, favorecendo a expansão de patógenos oportunistas e o surgimento de enterocolites infecciosas. Embora o *Clostridium difficile* seja o principal agente etiológico reconhecido, o *Staphylococcus aureus*, especialmente o resistente à meticilina (MRSA), tem sido relatado como uma causa subdiagnosticada de diarreia associada a antibióticos. Este artigo tem como objetivo revisar os principais aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e diagnósticos da enterocolite estafilocócica, especialmente as infecções por MRSA. Para isso, optou-se por uma revisão da literatura baseada em artigos indexados na base PubMed, abordando colonização intestinal e as enterocolites associadas ao *Staphylococcus aureus* e sua relação com o uso de antibióticos. A destruição da microbiota intestinal por antibióticos permite o crescimento excessivo de *Staphylococcus aureus*, resultando em inflamação mediada por enterotoxinas. O MRSA pode persistir no intestino após o término da antibioticoterapia, constituindo importante reservatório hospitalar. Clinicamente, a enterocolite estafilocócica se caracteriza por diarreia aquosa de grande volume, febre e achados histológicos de pseudomembranas frouxamente aderentes ao intestino delgado. A coprocultura é indicada para o diagnóstico, especialmente quando o teste para *Clostridium difficile* é negativo. A vancomicina oral tem sido o tratamento de escolha, com redução significativa da mortalidade ao longo das últimas décadas. Conclui-se que a enterocolite por MRSA, embora infrequente, deve ser considerada no diagnóstico diferencial das diarreias associadas a antibióticos, particularmente quando os testes para *Clostridium difficile* são negativos.

Palavras-chave:

Diarreia; Enterocolite; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; Antibióticos.

ABSTRACT

The use of antibiotics is associated with intestinal dysbiosis, favoring the expansion of opportunistic pathogens and the emergence of infectious enterocolitis. Although *Clostridium difficile* is the main recognized etiological agent, *Staphylococcus aureus*, especially methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), has been reported as an underdiagnosed cause of antibiotic-associated diarrhea. This article aims to review the main epidemiological, pathophysiological, clinical, and diagnostic aspects of staphylococcal enterocolitis, especially MRSA infections. To this end, a literature review based on articles indexed in the PubMed database was chosen, addressing intestinal colonization and enterocolitis associated with *Staphylococcus aureus* and its relationship with antibiotic use. The destruction of the intestinal microbiota by antibiotics allows the overgrowth of *Staphylococcus aureus*, resulting in enterotoxin-mediated inflammation. MRSA can persist in the intestine after the end of antibiotic therapy, constituting an important hospital reservoir. Clinically, staphylococcal enterocolitis is characterized by large-volume watery diarrhea, fever, and histological findings of pseudomembranes loosely adherent to the small intestine. Stool culture is indicated for diagnosis, especially when the test for *Clostridium difficile* is negative. Oral vancomycin has been the treatment of choice, with a significant reduction in mortality over the last few decades. In conclusion, MRSA enterocolitis, although infrequent, should be considered in the differential diagnosis of antibiotic-associated diarrheas, particularly when tests for *Clostridium difficile* are negative.

Keywords:

Diarrhea; Enterocolitis; *Staphylococcus aureus*; Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; Antibiotics.

1 INTRODUÇÃO

Uma das principais razões para a expansão de populações bacterianas patogênicas oportunistas ou o estabelecimento de patógenos estranhos introduzidos em um hospedeiro, que podem levar à infecção, é a erradicação da microbiota humana saudável pelo consumo de antibióticos (Modi *et al.*, 2014). O intestino humano abriga uma microbiota abundante que desempenha papel crucial para a nossa saúde. Uma função importante da microbiota intestinal é atuar como barreira contra a colonização de patógenos ou o crescimento excessivo de bactérias oportunistas residentes (Adamu; Lawley, 2013). Pelo menos um estudo sugere que a integridade da camada epitelial intestinal, e não o potencial patogênico das bactérias entéricas, particularmente o *Staphylococcus aureus*, determina se os microrganismos da microbiota intestinal se tornarão patógenos invasivos (Raineri *et al.*, 2022).

O conceito de microbioma intestinal não inclui apenas a microbiota intestinal, que é uma coleção de organismos vivos, mas também os metabólitos desses organismos. O microbioma intestinal está envolvido em muitas atividades vitais, incluindo o metabolismo de substâncias dietéticas e endógenas, a regulação imunológica e a transdução de sinais para outros sistemas (Han *et al.*, 2023)

A diarreia associada aos antibióticos é um problema relativamente comum, afetando de 3% a 29% dos pacientes hospitalizados que recebem antimicrobianos (Boyce; Havill, 2005; Yan *et al.*, 2025). É definida como uma diarreia que ocorre em associação com a administração de antibióticos e que não pode ser explicada de outra forma. Pode ocorrer durante o tratamento com antibióticos e até oito semanas após a interrupção do tratamento. Embora a composição basal da microbiota intestinal seja restaurada em, aproximadamente, 45 dias, várias espécies comuns permanecem indetectáveis durante um período de até 180 dias (Ramirez *et al.* 2020).

A enterocolite estafilocócica foi descrita, pela primeira vez, na década de 1950, mas o aumento da prevalência do *Clostridium difficile* nos últimos anos, como principal agente responsável pelas enterocolites associadas ao uso de antibióticos, levou à baixa implicação do *Staphylococcus aureus* como etiologia da diarreia nosocomial e associada aos antibacterianos (Lane *et al.*, 2018; Lin *et al.*, 2010).

2 MÉTODOS

Foi realizada a revisão de literatura, utilizando-se a base de dados da *National Library of Medicine (Pubmed)*, abordando a colonização intestinal e as enterocolites associadas ao *Staphylococcus aureus* e sua relação com o uso de antibióticos. Foram utilizados, como estratégia de busca, os seguintes Descritores em Ciências da Saúde na língua inglesa (DeCS/ MeSH) "*Diarrhea; Enterocolitis; Staphylococcus aureus; Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*". Foram combinados os seguintes descritores: "*Diarrhea and Staphylococcus aureus*"; "*Diarrhea and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*"; "*Enterocolitis and Staphylococcus aureus*"; "*Enterocolitis and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*".

3 DISCUSSÃO

A principal fonte de infecção por *Staphylococcus aureus* é a colonização assintomática prévia (Von Eiff, 2001). Tradicionalmente, a cavidade nasal humana tem sido considerada o habitat primário preferencial. Aproximadamente, 20 a 30% da população saudável é persistentemente colonizada por *Staphylococcus aureus* no nariz (Sakr, 2018; Howden *et al.*, 2023). No entanto, essa bactéria também é comumente encontrada em outras partes do corpo, como pele, garganta, axilas, vagina e, especialmente, no intestino, mas seu crescimento e reprodução são limitados pela flora intestinal nativa (Piewngam; Otto, 2020; Wei *et al.*, 2015).

Piewngam e Otto (2020), utilizando análise baseada em cultura de fezes, encontraram uma forte correlação entre a presença de *Bacillus Spp.* no intestino e a ausência de colonização intestinal e nasal por *Staphylococcus aureus*. Amostras de fezes que apresentaram crescimento de *Bacillus Spp.* nunca apresentavam crescimento de *Staphylococcus aureus*, e vice-versa.

Sempre que algum fator promove disbiose na flora normal, causando supercrescimento de estafilococos com indução de toxinas, ocorre inflamação, resultando em diarreia. Os efeitos tóxicos das enterotoxinas estafilocócicas são mediados, em grande parte, por seus efeitos sobre os linfócitos T, particularmente as células T CD4. Mais de 20 enterotoxinas estafilocócicas diferentes foram identificadas. Tipicamente, as enterotoxinas A, B, C, D e E., mas também a TSST-1 e a leucocidina LukE-LukD foram observadas (Lane *et al.*, 2018; Lin *et al.*, 2010; Estifan *et al.* 2020). Não surpreendentemente, as infecções por *S. aureus* podem alterar a estrutura geral da microbiota intestinal e os perfis metabólicos microbianos, danificando o epitélio intestinal (Liu *et al.*, 2024).

Estudos mais recentes demonstraram que a colonização intestinal por *S. aureus* pode persistir após a interrupção do tratamento com antibióticos e constituir um importante reservatório para surtos de doenças infecciosas por *S. aureus*. Isso pode perpetuar a disseminação desse patógeno em enfermarias hospitalares e na comunidade (Senn, 2016).

Em lactentes, os principais fatores predisponentes para enterocolite estafilocócica são prematuridade e baixo peso ao nascer, embora estes possam ser marcadores substitutos para hospitalização prolongada, que é outro fator de risco para infecção nosocomial (Lin *et al.*, 2010).

A doença gastrointestinal estafilocócica coagulase-negativa geralmente ocorre em bebês com menos de 4 semanas de idade, a maioria nascidos prematuramente. A apresentação mais comum é uma enterocolite aguda leve. O curso, mesmo em bebês com apresentações mais graves, como enterocolite necrosante, parece apresentar melhor resultado do que na enterocolite necrosante associada a outros organismos (Sáenz de Pipaón *et al.*, 2008).

O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é um patógeno multifuncional e pode causar doenças que vão desde infecções agudas e destrutivas até infecções crônicas e difíceis de tratar. Vale ressaltar que o MRSA é considerado um dos patógenos mais importantes de infecções nosocomiais em todo o mundo (Sun, 2025).

Embora as espécies estafilocócicas sejam conhecidas por causar colite associada a antibióticos, os casos de colite por MRSA são de grande preocupação e podem representar um desafio no tratamento, se não forem diagnosticados com precisão e tratados adequadamente (Estifan, 2020). Apesar disso, mesmo havendo conhecimento de que o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) pode ser isolado em até 55% dos pacientes em unidades de terapia intensiva nos EUA, não é comumente reconhecido na literatura ocidental como causa de enterocolite associada ao uso de antibióticos em pacientes criticamente enfermos (Boyce; Havill, 2005).

Deve-se considerar ainda que, entre 2000 e 2015, o consumo global de antibióticos aumentou 65%, sendo a amoxicilina e a amoxicilina/ácido clavulânico os antibióticos mais comumente usados (Ramirez *et al.* 2020). Estudos experimentais demonstraram que mesmo doses de antibióticos inferiores as habitualmente usadas para tratamento, como as presentes em resíduos alimentares, podem promover a colonização da mucosa por *Staphylococcus aureus* resistente a antibióticos em um intestino humano simulado (Yan *et al.*, 2025).

Em adultos, a diarreia causada por intoxicação alimentar por *Staphylococcus aureus*, que é uma doença autolimitada, deve ser diferenciada da enterocolite associada a antibióticos pelo MRSA, que requer o uso de antibióticos específicos (Iwata *et al.*, 2014; Howden *et al.*, 2023). Três possíveis mecanismos têm sido discu-

tidos como causa da enterocolite induzida por MRSA, incluindo a colonização de MRSA no trato respiratório, a proliferação de MRSA no suco gástrico com baixa acidez após gastrectomias e a seleção de MRSA após a administração de antibióticos. O uso de fluoroquinolona parece estar particularmente associado a essa última situação (Bergevin *et al.*, 2017). Outros fatores de risco para enterocolite estafilocócica, além do uso de antibióticos, também são descritos na literatura, tais como, cirurgia gastrointestinal recente, doença inflamatória intestinal, envelhecimento da população, supressão do ácido gástrico e hospitalização (Gururangan; Holubar, 2020; Bergevin *et al.*, 2017).

Um importante fator de confusão na avaliação da enterocolite estafilocócica é a adequação do diagnóstico, para que se possa estabelecer o *Staphylococcus aureus* como a causa da diarreia e descartar outros patógenos potenciais (Lin *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2024). A diarreia na infecção por *Clostridium difficile* é comumente de pequeno a moderado volume e é acompanhada por cólicas abdominais baixas variáveis e urgência evacuatória (Kelly *et al.*, 1994). Por outro lado, a diarreia na enterocolite estafilocócica afeta mais frequentemente o intestino delgado, é tipicamente profusa, de grande volume e com fezes aquosas ou líquidas esverdeadas. Está associada à febre e vômitos e a invasão da mucosa é frequentemente observada na histopatologia (Boyce; Havill, 2005; Bhattacharyya, 2021; Gorkiewicz, 2009). A bacteremia nas infecções por *Clostridium difficile* tem sido relatada com pouca frequência, em comparação com a bacteremia associada ao MRSA (Gururangan; Holubar, 2020).

As pseudomembranas causadas por *S. aureus* são frouxamente aderentes, têm coloração verde amarelada, estão localizadas principalmente no intestino delgado e contém grande número de células polimorfonucleares. Os achados clássicos de colite pseudomembranosa por *C. difficile* exibem pseudomembranas firmemente aderentes, nitidamente demarcadas, pequenas e eruptivas no ceco e cólon, e param abruptamente na válvula ileocecal (Sun, 2025).

Embora a identificação das toxinas A e B do *Clostridium difficile* seja frequentemente utilizada para o diagnóstico diferencial das enterocolites em ambientes hospitalares, esse teste não possui a sensibilidade necessária para excluir definitivamente a participação desse patógeno (Cohen *et al.*, 2010). O antígeno glutamato desidrogenase fecal, um ensaio comumente utilizado para o diagnóstico de infecção por *C. difficile*, tem valor preditivo negativo relativamente alto, e resultados negativos podem servir como evidência para a exclusão de colite por *C. difficile* (Iwata *et al.*, 2014).

Também observado na literatura, a presença de leucócitos fecais é frequentemente negativa em casos de enterocolite por *S. aureus*. Suspeita-se que os leucócitos fecais estejam frequentemente diluídos em casos de diarreia de grande volume e não constituam um método preciso de triagem para enterocolite por *S. aureus* (Malkoc; Wong, 2021).

Em casos de diarreia grave associada a antibióticos, quando o teste para *C. difficile* for negativo, deve-se realizar a coprocultura. O isolamento de MRSA como organismo predominante pode sugerir o diagnóstico (Lane *et al.*, 2018). No entanto, tem se verificado que o *S. aureus* raramente é encontrado nas fezes como o microrganismo predominante. Por isso, pode ser difícil discernir clinicamente se uma cultura de fezes positiva para MRSA é decorrente de colonização ou doença. Mesmo assim, a realização de cultura das fezes é importante e deve ser incentivada, porque muitos painéis de PCR entéricos disponíveis comercialmente não detectam *S. aureus*. (Bhattacharyya, 2021; Han *et al.*, 2023).

Segundo dados da literatura (Gururangan, 2020), a taxa de letalidade da enterocolite por *S. aureus* diminuiu ao longo do tempo, de 74% (1950-1960) para 30% (1960-1970) e 11% (2010-2020). Isso pode estar correlacionado com o acesso a antibióticos como a vancomicina, uma das drogas aprovadas para o tratamento da enterocolite estafilocócica (Gururangan, 2020; Bhattacharyya, 2021).

Embora a vancomicina trate oralmente tanto *S. aureus* quanto *C. difficile*, o surgimento de resistência a antibióticos e alta patogenicidade podem exigir tratamento distinto para enterocolite estafilocócica, considerando que a infecção gastrointestinal com bacteremia e possível evolução fatal é mais característica da enterite por MRSA do que da enterite por *C. difficile* (Sun, 2025).

Existem tentativas de aplicar probióticos na infecção por *S. aureus*. Os probióticos, alteram o pH intestinal original, tornando-o inadequado para reprodução de patógenos. Também inibem a secreção de toxinas bacterianas, protegem a barreira imunológica e a mucosa intestinal e competem por nutrientes e sítios de ligação com as bactérias patogênicas. A *lactomodulin*, um peptídeo produzido por *Lactocaseibacillus rhamnosus*, demonstrou ter um efeito bactericida sobre MRSA *in vitro*, o que pode fornecer uma nova pista para o desenvolvimento de medicamentos antibacterianos (Mousa *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2022).

Também como forma promissora, um ensaio clínico em participantes colonizados por *S. aureus* demonstrou que os probióticos *Bacillus subtilis* poderiam eliminar mais de 95% do *S. aureus* colonizado do corpo humano sem alterar a microbiota intestinal (Piewngam, 2023). Verificou-se, ainda, que probióticos administrados até 48 horas após o início do tratamento com antibióticos produziram uma menor taxa de prevalência de diarreia associada aos antibióticos em indivíduos idosos, entretanto isso já havia sido relatado em crianças, mas não em adultos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a enterocolite por MRSA associada ao uso de antibióticos possa não ser tão comum, deve ser pensada após a exclusão da colite por *C. difficile*. Dessa forma, os médicos devem considerar a realização de coproculturas para as enterocolites graves ou prolongadas. Se houver crescimento significativo de MRSA e de nenhum outro patógeno entérico conhecido, o tratamento oral com vancomicina é uma opção terapêutica. Entretanto, pesquisas adicionais são necessárias para caracterizar melhor o MRSA como uma causa de diarreia associada a antibióticos.

REFERÊNCIAS

- ADAMU, B. O.; LAWLEY, T. D. Bacteriotherapy for the treatment of intestinal dysbiosis caused by *Clostridium difficile* infection. **Current Opinion in Microbiology**, v. 16, p. 596–601, 2013.
- BERGEVIN, M. *et al.* Severe MRSA enterocolitis caused by a strain harboring enterotoxins D, G, and I. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, p. 865–867, 2017.
- BHATTACHARYYA, P. *et al.* Fatal infection with enterocolitis from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and the continued value of culture in the era of molecular diagnostics. **Leukemia Research Reports**, v. 15, e100254, 2021.
- COHEN, S. H. *et al.* Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 31, p. 431–455, 2010.
- ESTIFAN, E. *et al.* Unusual presentation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colitis complicated with acute appendicitis. **Journal of Global Infectious Diseases**, v. 12, p. 34, 2020.
- GORKIEWICZ, G. Nosocomial and antibiotic-associated diarrhoea caused by organisms other than *Clostridium difficile*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 33, supl. 1, p. S37–S41, 2009.
- GURURANGAN, K.; HOLUBAR, M. K. A case of postoperative methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* enterocolitis in an 81-year-old man and review of the literature. **American Journal of Case Reports**, v. 21, e922521, 2020.
- HAN, Z. *et al.* Therapeutic Approach Targeting Gut Microbiome in Gastrointestinal Infectious Diseases. **Int J Mol Sci**, v. 24, n.21, p.15654, 2023.
- HOWDEN, BP. *et al.* *Staphylococcus aureus* host interactions and adaptation. **Nat. Rev. Microbiol**, v. 21, p. 380–395, 2023.
- IWATA, K. *et al.* A systematic review for pursuing the presence of antibiotic-associated enterocolitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, p. 1–13, 2014.
- LANE, A. B.; COPELAND, N. K.; ONMUS-LEONE, F.; LAWLER, J. V. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a probable cause of antibiotic-associated enterocolitis. **Case Reports in Infectious Diseases**, v. 2018, p. 1–3, 2018.
- LIN, Z.; KOTLER, D. P.; SCHLIEVERT, P. M.; SORDILLO, E. M. Staphylococcal enterocolitis: forgotten but not gone? **Digestive Diseases and Sciences**, v. 55, p. 1200–1207, 2010.
- LIU, A. *et al.* *Staphylococcus aureus* Infections and Human Intestinal Microbiota. **Pathogens**, v. 13, p. 276, 2024.
- MALKOC A, WONG DT. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* - Associated Diarrhea in a Critically Ill Burn Patient. **J Med Cases**, v.12, n. 7, p257–261, 2021.
- MODI, S. R.; COLLINS, J. J.; RELMAN, D. A. Antibiotics and the gut microbiota. **Journal of Clinical Investigation**, v. 124, p. 4212–4218, 2014.

- MOUSA, WK. *et al.* Discovery of Lactomodulin, a Unique Microbiome-Derived Peptide That Exhibits Dual Anti-Inflammatory and Antimicrobial Activity against Multidrug-Resistant Pathogens. **Int. J. Mol. Sci.**, v.24, p.6901, 2023.
- PIEWNGAM, P.; OTTO, M. Probiotics to prevent Staphylococcus aureus disease? **Gut Microbes**, v. 11, p. 94–101, 2020.
- PIEWNGAM, P. *et al.* Probiotic for pathogen-specific Staphylococcus aureus decolonisation in Thailand: A phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **Lancet Microbe**, v.4, p. e75–e83, 2023.
- RAMIREZ, J. *et al.* Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. **Cell. Infect. Microbiol**, v.10, e572912, 2020.
- RAINERI, EJM *et al.* Staphylococcus aureus populations from the gut and the blood are not distinguished by virulence traits-a critical role of host barrier integrity. **Microbiome**, v.10, p.239, 2022.
- SÁENZ DE PIPAÓN, M. *et al.* Low mortality in necrotizing enterocolitis associated with coagulase-negative Staphylococcus infection. **Pediatric Surgery International**, v. 24, p. 831–835, 2008.
- SAKR, A.; BRÉGEON, F.; MÈGE, J.-L.; ROLAIN, J.-M.; BLIN, O. Staphylococcus aureus nasal colonization: an update on mechanisms, epidemiology, risk factors, and subsequent infections. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, 2018.
- SENN, L. *et al.* The stealthy superbug: the role of asymptomatic enteric carriage in maintaining a long-term hospital outbreak of ST228 methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **mBio**, v. 7, e02039–15, 2016.
- SUN, L. *et al.* Genomic characterization of healthcare-associated ST5 MRSA causing severe pseudomembranous enteritis in intensive care unit. **BMC Infectious Diseases**, v. 25, p. 208, 2025.
- VON EIFF, C.; BECKER, K.; MACHKA, K.; STAMMER, H.; PETERS, G. Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteremia. **New England Journal of Medicine**, v. 344, p. 11–16, 2001.
- YAN, Z. *et al.* Food-residue-level antibiotics promote mucosal colonization of foodborne antibiotic-resistant Staphylococcus aureus in a simulated human gut. **Gut Microbes**, v. 17, n. 1, p.2599517, 2025.
- ZHANG *et al.* Early use of probiotics might prevent antibiotic-associated diarrhea in elderly (>65years): a systematic review and meta-analysis **BMC Geriatrics**, v. 22, p. 562, 2022.