



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CELSO MIGUEL FURTADO CABRAL GOMES DA COSTA

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM STAPHYLOCOCCUS

AUREUS: UMA REVISÃO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE INFECCIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR

JOSÉ GABRIEL SARAIVA DA CUNHA

NOVEMBRO/2018

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO

Autor: Celso Miguel Furtado Cabral Gomes da Costa

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

celsomiguelcosta@hotmail.com

Orientador: Professor Doutor José Gabriel Saraiva da Cunha

Professor Associado com Agregação, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra,
Portugal

jscunha@fmed.uc.pt

Índice

Lista de abreviaturas.....	1
Lista de figuras e tabelas.....	3
Resumo.....	5
Abstract.....	7
I. Introdução.....	9
II. Materiais e métodos.....	11
III. Resultados.....	12
A. <i>Staphylococcus aureus</i>	12
1. Identificação e caracterização.....	12
2. Parede celular.....	12
3. <i>Staphylococcus aureus</i> sensível à meticilina e <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina.....	15
4. <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-resistente (MRSA).....	15
4.1. Epidemiologia da infecção por MRSA.....	15
4.2. Factores de risco para a infecção por MRSA.....	17
4.3. MRSA e local de infecção.....	18
4.4. Diagnóstico.....	20
4.5. Abordagem e tratamento.....	20
4.5.1. Antibioterapia.....	20
4.5.2. Selecção da antibioterapia empírica e local de infecção.....	21
4.5.3. Selecção da antibioterapia empírica: estará o paradigma a mudar?.....	24
B. Resistências aos antibióticos.....	25
1. A resistência à penicilina.....	25
2. A resistência à meticilina.....	27
3. A resistência à vancomicina.....	29
3.1. Resistência completa à vancomicina.....	29
3.2. Resistência intermediária à vancomicina.....	31
3.3. Implicação clínica da resistência intermediária à vancomicina.....	33
3.4. Estratégias para contornar os problemas relacionados com o uso de vancomicina.....	33
3.5. O fenómeno “see-saw effect”.....	38
4. A resistência a linezolid.....	39
5. A resistência à daptomicina.....	43
C. MRSA de origem comunitária.....	44
1. Epidemiologia e manifestações de doença.....	44
2. Resistência a antibióticos.....	46
IV. Discussão e conclusões.....	48
A. Perspectivas futuras.....	52
V. Referências bibliográficas.....	53

Lista de abreviaturas

µg - micrograma

agr - gene regulador acessório

ASC - área sob a curva

CA-MRSA - *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente adquirido na comunidade

Ccr - recombinases de *S. aureus*

CIM - Concentração inibitória mínima

CoNS - *Staphylococcus* coagulase-negativo

dl - decilitro

DNA - Ácido desoxirribonucleico

EGM - Elementos Genéticos Móveis

E.U.A. - Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

g – grama

GlcNAc - n-acetilglucosamina

HA-MRSA - *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente adquirido no hospital

hVISA - *Staphylococcus aureus* com hetero-resistência intermediária à vancomicina

IDSA - Sociedade de Doenças Infecciosas Norte-Americana

IPTM - Infecções da pele e tecidos moles

IV - intravenoso

l - litro

L-PG - lisilfosfatidilglicerol

LRcoNS - *Staphylococcus* coagulase-negativo resistente a linezolid

LRSA - *Staphylococcus aureus* resistente a linezolid

mg - miligrama

ml - mililitro

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO

MRSA - *Staphylococcus aureus* metilino-resistente

MSSA - *Staphylococcus aureus* sensível à metilina

MurNAc - ácido n-acetilmurâmico

PAV - Pneumonia associada ao ventilador

PBP - *penicilin binding protein*

PCR - Proteína C-reativa

PH - Pneumonia hospitalar

PO - *per os*

PCR - Reacção em Cadeia da Polimerase

S. - *Staphylococcus*

SCCmec - *Staphylococcal Cassette Chromosome mec*

TMP-SMX - trimetropim-sulfametoxazol

UCI - unidade de cuidados intensivos

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

VISA - *Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à vancomicina

VRE - *Enterococcus* resistente à vancomicina

VRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina

VSSA - *Staphylococcus aureus* sensível à vancomicina

Lista de figuras e tabelas

Figuras

- 1.** Parede celular de *S. aureus*. A: Estrutura molecular do peptidoglicano. B: Estrutura global da parede celular e demonstração de alguns factores de virulência, envolvidos na produção de toxinas, adesão e invasão do hospedeiro e evasão imune.
- 2.** Proporção de estirpes de MRSA isoladas, por país europeu, em 2000, 2007 e 2014.
- 3.** Prevalência mundial da resistência à meticilina em estirpes de *S. aureus* isoladas em 2013. De notar que alguns países asiáticos mostraram as taxas mais altas de MRSA.
- 4.** Discriminação das infecções por CA-MRSA e HA-MRSA (HACO-MRSA), em 2014, nos E.U.A.
- 5.** Indução da produção de penicilinas na presença de penicilina.
- 6.** Mecanismo de resistência à meticilina por *S. aureus*.
- 7.** Modelo esquemático da aquisição e mecanismo molecular da resistência à vancomicina em *S. aureus* do tipo vanA.
- 8.** Contextualização temporal da descoberta de determinados antibióticos e subsequente emergência de resistências por *S. aureus*.
- 9.** Distribuição da resistência a linezolid em *S. aureus* e CoNS; a) LRSA já reportado na América do Norte (E.U.A.), América do Sul (Brasil, Colômbia), Europa (Espanha), Reino Unido, Alemanha e Irlanda) e na Ásia (Coreia e Japão); b) LRcoNS já reportado na América do Norte (E.U.A., México), América do Sul (Brasil), Europa (Grécia, Espanha, Itália, França, Irlanda) e Ásia (Índia).
- 10.** Mecanismos de resistência a linezolid em *S. aureus* e CoNS. É mostrada a percentagem de estirpes que são portadoras de determinado mecanismo de resistência entre as estirpes isoladas.
- 11.** Prevalência da infecção por CA-MRSA por continentes e países, em 2015, na totalidade dos participantes no estudo coorte (A) e nos participantes no estudo coorte com culturas positivas (B). A Europa é mostrada em maior detalhe devido ao elevado número de doentes no estudo e devido ao elevado número de países participantes.
- 12.** Distribuição global de CA-MRSA segundo estirpes discriminadas por sequenciação multilocus e possível modelo de disseminação das estirpes indicadas.

13. Sistema interconectado complexo de “circulação” de MRSA entre unidades de saúde e a comunidade.

Tabelas

I. Infecções causadas por CA-MRSA e HA-MRSA, segundo local de infecção, durante 1 ano (Agosto 2013-Julho 2014), numa região da Índia, num colégio médico privado.

II. Prevalência de hVISA e VISA, com base no período, localização e tipo de amostra.

III. Doses, adaptações de doses relativamente à farmacocinética e farmacodinamia e interações dos principais antibióticos anti-MRSA no doente crítico.

IV. Sumário das susceptibilidades antibióticas em LRSA.

Resumo

Introdução

O aparecimento de estirpes bacterianas resistentes foi talvez o maior dilema da introdução dos antibióticos na prática clínica. *Staphylococcus aureus* é um exemplo paradigmático neste aspecto, sendo um dos agentes patogénicos que mais resistência antibacteriana provoca. A sua prevalência global tem aumentado, sendo que infecções causadas por esta espécie representam um grave problema epidemiológico. Esta tese tem como objectivo realizar uma revisão das resistências aos antibióticos em *Staphylococcus aureus*, desde as mais remotamente conhecidas até ao paradigma actual da antibioterapia recente. Pela sua relevância na prática clínica quando falamos de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, é dada, nesta tese, uma maior ênfase à vancomicina.

Materiais e métodos

Foi realizada a pesquisa de artigos em sites de publicação científica de bases como MEDLINE-PubMed e Up ToDate. Os artigos foram seleccionados/excluídos de forma rigorosa, conforme o conteúdo do título e/ou resumo. Os termos usados para pesquisa nas bases consultadas vão ao encontro das palavras-chave referidas. Foram dados foco e ênfase aos resultados propriamente ditos.

Resultados

Staphylococcus aureus tem características peculiares que permitiram a identificação de diferentes alvos de antibioterapia ao longo dos tempos, tendo em conta uma panóplia de variáveis na procura do melhor antibiótico para diferentes situações infecciosas. No entanto, esta espécie desenvolveu resistência aos vários tipos de antibióticos que foram sendo sucessivamente introduzidos na prática clínica, nomeadamente penicilina, meticilina, vancomicina, linezolid e daptomicina, existindo já mecanismos de resistência relativamente bem explicados para cada um destes grupos de antibióticos, bem como uma epidemiologia razoavelmente definida e casos identificados e reportados. Existe também uma estirpe de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente adquirida na comunidade, com mecanismos de resistência e epidemiologia diferentes.

Discussão e conclusões

Staphylococcus aureus meticilino-resistente deve ser considerado uma temática prioritária a nível da saúde pública e uma emergência em termos de resistência aos antibióticos, sendo uma bactéria que pode ser responsável por doenças relativamente frequentes e severas; provoca resistência a antibióticos usados comumente na prática

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO

clínica e tem capacidade de forte e rápida disseminação a nível global. De facto, ao longo dos tempos, diversos mecanismos de resistência foram descritos, sendo estas infecções um problema claramente crescente e com um custo implicado elevado. Há algumas perspectivas futuras de novas abordagens a esta temática, mas mais esforços devem ser feitos no sentido de um melhor tratamento deste verdadeiro problema.

Palavras-chave

Staphylococcus aureus; MRSA; VRSA; resistência; antibióticos; penicilina; meticilina; vancomicina; daptomicina; linezolid.

Abstract

Introduction

The emergence of resistant bacterial strains was perhaps the greatest dilemma of the introduction of antibiotics into clinical practice. *Staphylococcus aureus* is a paradigmatic example of this, being one of the pathogens that more antibacterial resistance provokes. Its global prevalence has increased, and infections caused by this species represent a serious epidemiological problem. This thesis aims to review the resistance to antibiotics in *Staphylococcus aureus* from the most remotely known ones to the current paradigm of recent antibiotics. Because of its relevance in clinical practice when we speak of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, a greater emphasis on vancomycin is given in this thesis.

Materials and methods

The research of the articles was made on scientific publication sites such as MEDLINE-PubMed and Up ToDate. The articles were selected/excluded in a rigorous way, according to the content of the title and/or the abstract. The terms used to search the bases consulted are in line with the keywords mentioned. Focus and emphasis were given to the results themselves.

Results

Staphylococcus aureus has peculiar characteristics that allowed the identification of different antibiotic targets over the time, taking into account a wide variety of variables in the search for the best antibiotic for different infectious situations. However, this species developed resistance to the various types of antibiotics that were successively introduced in the clinical practice, like penicillin, methicillin, vancomycin, linezolid and daptomycin. There are already relatively well defined resistance mechanisms described for each of these groups of antibiotics as well as reasonably defined epidemiology and cases identified and reported. There is also a community-acquired strain of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, with different mechanisms of resistance and epidemiology.

Discussion and conclusions

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* should be considered a priority issue in public health and an emergency in terms of antibiotic resistance, being a bacterium that may be responsible for relatively frequent and severe diseases; provokes resistance to antibiotics commonly used in clinical practice and has a strong and rapid dissemination capacity at a global level. In fact, over the time, various resistance mechanisms have been described, with these infections being a clearly growing problem and with a high implicated cost. There are

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO

some future prospects for new approaches to this subject, but more efforts must be made to better address this real problem.

Keywords

Staphylococcus aureus; MRSA; VRSA; resistance; antibiotics; penicillin; methicillin; vancomycin; daptomycin; linezolid.

I. Introdução

No que ao tratamento de infecções bacterianas diz respeito, a descoberta dos antibióticos foi um enorme avanço. Tudo começou em 1930, com as sulfonamidas a constituírem o primeiro grupo de antibióticos a ser usado com eficácia. Posteriormente, vários grupos de antibióticos foram sucessivamente introduzidos. [1] No entanto, o aparecimento de estirpes bacterianas resistentes, cujos mecanismos de resistência não são ainda, em muitas ocasiões, compreendidos na íntegra, foi talvez o maior dilema da introdução dos antibióticos na prática clínica. Mutações nos genes de resistência, partilha de informação genética entre os microrganismos ou mesmo pressão selectiva exercida sobre os microrganismos tanto em meio ambulatorio como hospitalar, são exemplos de factores que têm contribuído para o surgimento e propagação de estirpes resistentes. *Staphylococcus (S.) aureus* é um exemplo paradigmático neste aspecto, sendo um dos agentes patogénicos que mais resistência antibacteriana provoca. A sua prevalência global tem aumentado, sendo que infecções causadas por esta espécie representam um grave problema epidemiológico. [2] Infecções por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (MRSA) constituem já 55% das infecções nosocomiais por *S. aureus*. [3]

Antes de 1950, o tratamento das infecções por *S. aureus* consistia na administração de benzilpenicilina; contudo, no final dos anos 50, surgiram estirpes resistentes a este antibiótico. Foram, assim, feitos esforços para sintetizar derivados da penicilina resistentes aos mecanismos apresentados por aquelas estirpes, tendo isto sido conseguido em 1959 com a síntese de metilina. No entanto, assim que a metilina começou a ser usada na prática clínica, estirpes de MRSA foram isoladas; desta vez, a resistência não se deveu ao mecanismo previamente apresentado relativamente à resistência à penicilina, mas sim a um método alternativo. O uso de diferentes tipos de antibióticos ao longo dos tempos levou à emergência de estirpes de MRSA multirresistentes, fruto de processos variadíssimos e mecanismos complexos. Actualmente, em certas situações, a única solução para a terapêutica antimicrobiana passa pela administração de vancomicina, um antibiótico glicopeptídico. [4] Apesar disso, tendo em conta que determinados genes de certas bactérias que conferem resistência à vancomicina podem ser expressos em *S. aureus* e que a emergência de estirpes de MRSA de susceptibilidade diminuída aos glicopeptídeos se tornou uma realidade (o primeiro caso remonta a 1997 [5]), a pesquisa de novos agentes anti-estafilocócicos torna-se uma necessidade urgente. Esta ideia é reforçada pelo facto de estarem ainda descritos casos de resistência a linezolid (o primeiro caso verificou-se em 2001 [6]), à daptomicina (é desconhecida a data do primeiro caso, havendo, no entanto, já alguns casos reportados), e a outros antibióticos relativamente recentes. [4]

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO

Hoje em dia, já se calcula que cerca de 25 mil pessoas morram todos os anos na União Europeia devido a infecções causadas por bactérias resistentes a antibióticos, no qual *S. aureus* desempenha um papel importante. [1]

Esta tese tem como objectivo realizar uma revisão das resistências aos antibióticos em *Staphylococcus aureus*, desde as mais remotamente conhecidas até ao paradigma actual da antibioterapia. Pela sua relevância na prática clínica quando falamos de MRSA, é dada, nesta tese, uma maior ênfase à vancomicina. Apresenta ainda características nucleares acerca desta espécie, tanto a nível molecular, como a nível de actuação clínica, fundamentais para a compreensão dos mecanismos de resistência. Pretende sensibilizar o leitor para esta temática e abordar algumas perspectivas futuras nesta área.

Esta tese foi escrita ao abrigo do anterior acordo ortográfico.

II. Materiais e métodos

Foi realizada a pesquisa de artigos em sites de publicação científica de bases como MEDLINE-PubMed e Up ToDate. Os artigos foram seleccionados/excluídos de forma rigorosa, conforme o conteúdo do título e/ou resumo. Não foram incluídos artigos publicados em outras línguas que não o inglês, francês, espanhol, italiano ou português. A pesquisa incluiu também a procura de artigos nas referências bibliográficas de alguns estudos analisados. Os termos usados para pesquisa nas bases consultadas vão ao encontro das palavras-chave referidas. Não foram exaustivamente explicitados os métodos de obtenção dos resultados expostos nos artigos, salvo algumas excepções em que a exposição dos mesmos contribuiria para a mais clara compreensão dos conteúdos apresentados; pelo contrário, foram dados foco e ênfase aos resultados propriamente ditos.

III. Resultados

A. *Staphylococcus aureus*

1. Identificação e caracterização

A espécie que dá pelo nome de *Staphylococcus aureus* pertence ao género *Staphylococcus*, que, por sua vez, pertence à família *Staphylococcaceae*. A designação deste género provém da palavra grega “staphylé”, cujo significado é “cacho de uvas”; esta analogia adianta um aspecto importante: as células destes cocos Gram-positivos crescem de forma semelhante a um cacho de uvas (agrupamentos irregulares que resultam de divisão celular sem posterior separação), não obstante a possibilidade de se poderem observar células isoladas, aos pares ou em cadeias curtas em produtos patológicos. O diâmetro dos estafilococos situa-se entre 0,5 e 1,5µm; são imóveis e não esporulados, sendo que, pelo menos, 11 serótipos são encapsulados (cápsula de natureza polissacarídea), sendo os serótipos 6 e 7 os mais associados às infecções em seres humanos. São aeróbios ou anaeróbios facultativos e catalase-positivos; crescem em ambientes a temperaturas estabelecidas entre 18 e 40°C e com elevado teor de cloreto de sódio (10%). [2,7,8].

Staphylococcus aureus é a espécie mais conhecida e importante do género, sendo também a espécie mais frequentemente associada a doença humana; assim, constitui uma temática bem estudada. O restritivo específico “*aureus*” remete para a coloração dourada das colónias formadas, em virtude dos pigmentos carotenóides formados durante o crescimento. É ainda coagulase-positivo, na medida em que é a única espécie encontrada no ser humano que produz a enzima coagulase. [2,7,8]

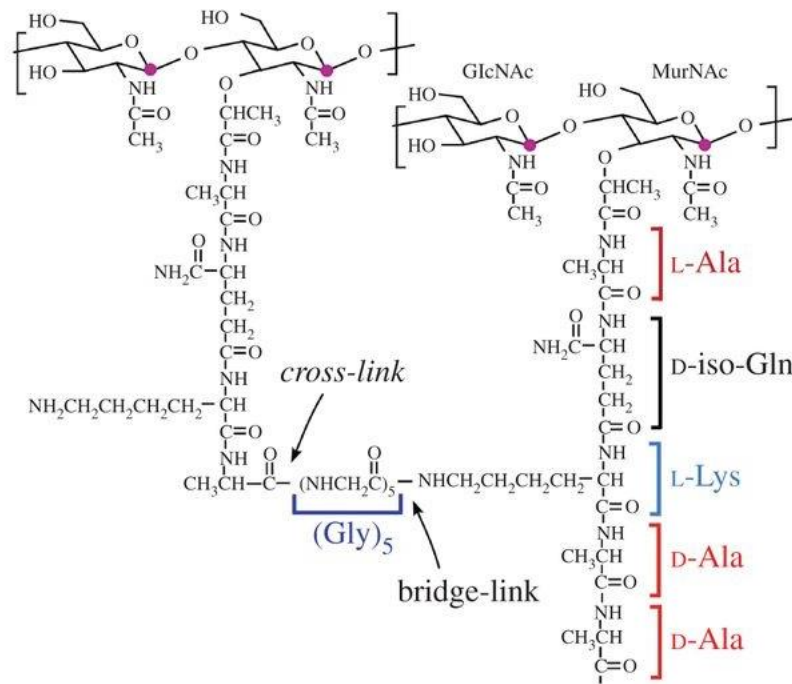
2. Parede celular

Será útil tecer algumas considerações acerca da parede celular de *S. aureus*, para uma melhor compreensão dos antibióticos que a este nível actuam.

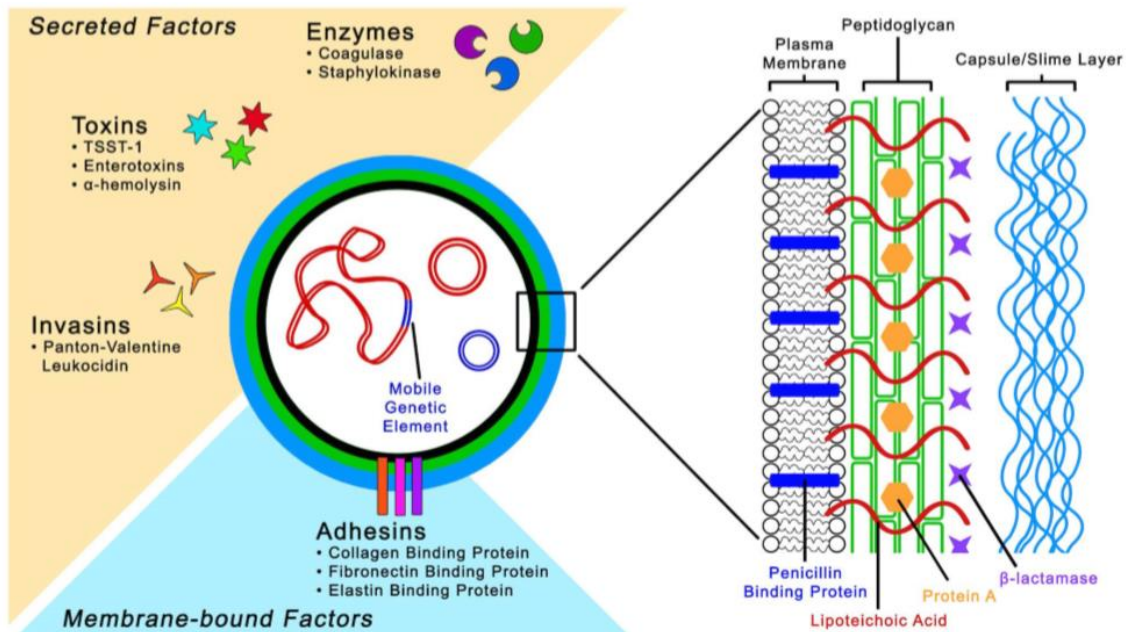
A parede celular de *S. aureus* encontra-se imediatamente abaixo da camada mais externa (cápsula) polissacarídica, sendo essencial na preservação da integridade celular e tendo um papel crucial nas interações microrganismo-hospedeiro. Tem como componente principal o peptidoglicano, com fortes ligações cruzadas a formar autênticas pontes, sendo constituído por resíduos alternados de N-acetilglucosamina (GlcNAc) e ácido N-acetilmurâmico (MurNAc) e ligados entre si por pontes de glicina e pentapeptídeos (figura 1A) [5, 9]. À medida que uma nova parede celular é formada, cada componente precursor é sintetizado no citoplasma e

transportado para o septo divisor da célula em crescimento para posterior incorporação na parede. [5]

Para que ocorram a transpeptidação e transglicosilação necessárias à síntese de peptidoglicano, são essenciais as enzimas carboxitranspeptidases e transglicosilases, conhecidas como PBP (*Penicilin Binding Protein*), que se encontram no folheto exterior da membrana celular bacteriana. *S. aureus* tem 4 PBPs diferentes (PBP1, PBP2, PBP3 e PBP4). [2] Existem outros constituintes importantes da parede celular, nomeadamente a proteína A e o ácido lipoteicoico. [10] A figura 1B pretende demonstrar a estrutura global da parede celular de *S. aureus*, bem como alguns factores patogénicos associados.



A



B

Figura 1: Parede celular de *S. aureus*. A: Estrutura molecular do peptidoglicano. Retirada de [9]. B: Estrutura global da parede celular e demonstração de alguns factores de virulência, envolvidos na produção de toxinas, adesão e invasão do hospedeiro e evasão imune. Retirada de [10].

3. *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

As infecções por *Staphylococcus aureus* podem ser provocadas por:

- *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA);
- *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) com o mesmo significado que *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina;

Esta tese centra-se no MRSA, definido como *S. aureus* em que a concentração inibitória mínima (CIM) de oxacilina é ≥ 4 microgramas/mL. A infecção por MRSA é uma das principais causas de infecção nosocomial, com associação frequente a morbilidade, mortalidade, aumento do tempo de internamento e elevados custos. Há ainda uma divisão importante a fazer: “MRSA adquirido no hospital” (HA-MRSA) e “MRSA adquirido na comunidade” (CA-MRSA), havendo diferenças tanto nas manifestações clínicas e biologia molecular, como na susceptibilidade aos antibióticos e no tratamento. [11]

4. *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (MRSA)

4.1. Epidemiologia da infecção por MRSA

A história da infecção por MRSA remonta a 1961, ano em que foi, pela primeira vez, descrita. Desde aí, a sua incidência e prevalência têm aumentado drasticamente nos Estados Unidos da América e um pouco pelo globo. Recentemente, alguns estudos populacionais fizeram crer que a incidência de HA-MRSA tem diminuído, mas, em contrapartida, tem-se verificado um aumento na prevalência de CA-MRSA. De facto, a minha dificuldade em encontrar pesquisas actuais acerca da prevalência discriminada de HA-MRSA mostra talvez algum desinteresse crescente da comunidade científica em HA-MRSA e em contrapartida uma atenção cada vez maior em CA-MRSA. As incidências reportadas de hospitalizações relacionadas com MRSA encontram valores altos, sendo exemplo disso os E.U.A.: 11,5%-60%. [11]

A figura 2 pretende demonstrar a evolução da proporção de estirpes MRSA isoladas em cada país europeu, em 2000, 2007 e 2014. Já a figura 3 pretende demonstrar a prevalência mundial da resistência à meticilina em estirpes de *S. aureus* isoladas em 2013, sendo aparente que alguns países asiáticos mostraram as taxas mais altas de MRSA.

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO

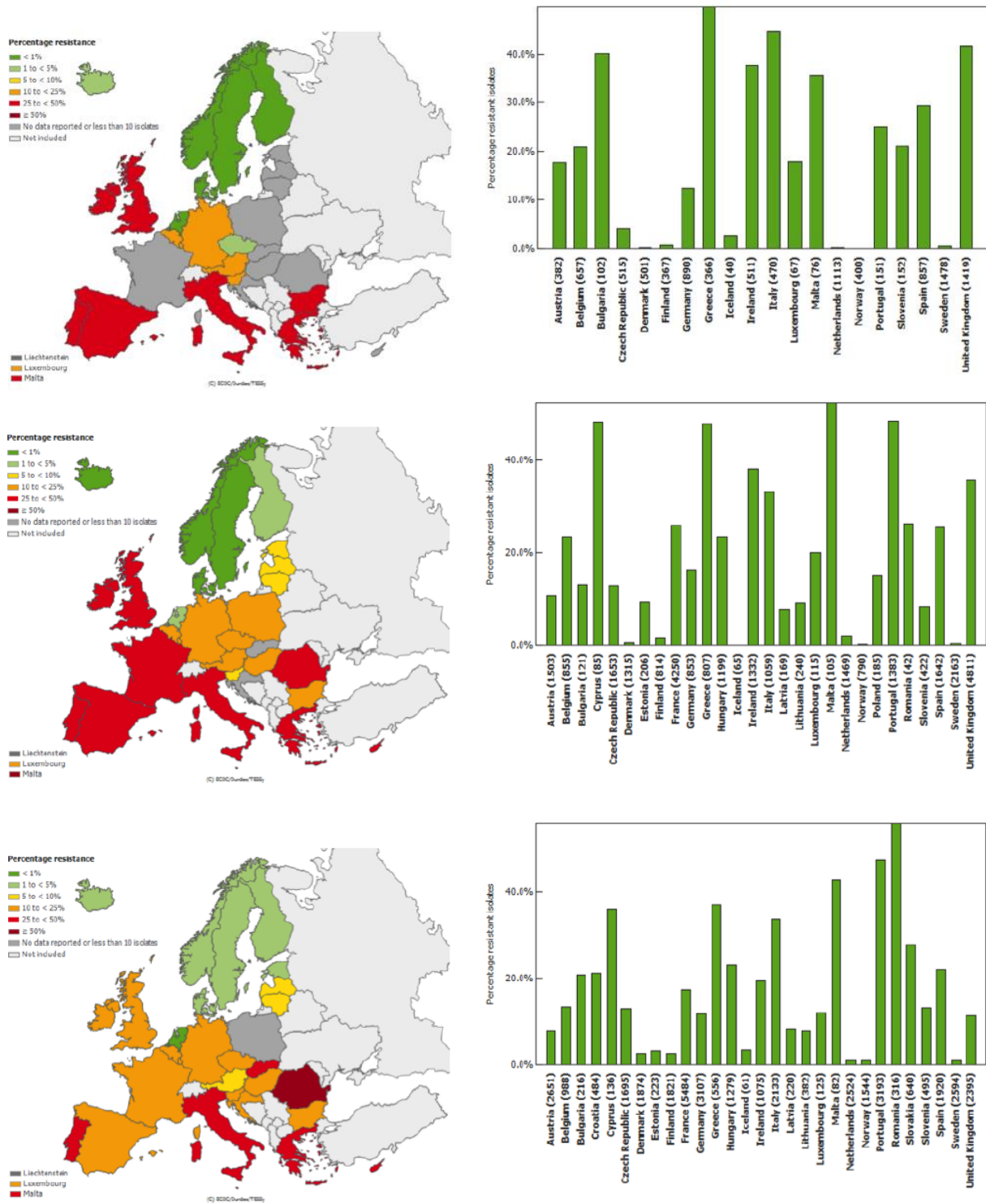


Figura 2: Proporção de estirpes de MRSA isoladas, por país europeu, em 2000 (cima), 2007 (meio) e 2014 (baixo). Retirada de [12].

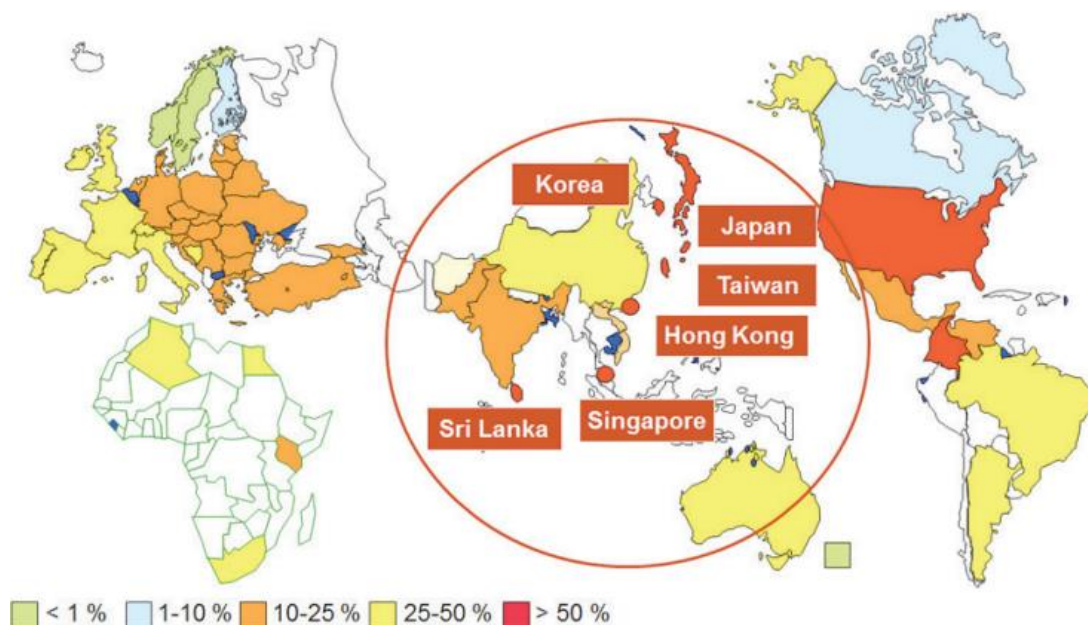


Figura 3: Prevalência mundial da resistência à meticilina em estirpes de *S. aureus* isoladas em 2013. Alguns países asiáticos mostraram as taxas mais altas de MRSA. Retirada de [13].

4.2. **Factores de risco para a infecção por MRSA**

Hospitalização prolongada, hospitalização recente, admissão nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), antibioterapia recente, colonização por MRSA, procedimentos invasivos, infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), admissão em lares de idosos, soluções de continuidade cutânea, hemodiálise e algaliação ou acesso venoso central prolongados, constituem factores de risco frequentemente associados à infecção por MRSA. A incidência é também alta em profissionais de saúde que contactem com doentes infectados por este microrganismo.

Quanto ao factor idade, por si só não é considerado um factor de risco; no entanto, há que ter em conta que idade superior a 65 anos constitui um factor de risco importante para a hospitalização, pelo que está, indirectamente, ligado à infecção por MRSA. Considera-se ainda um importante factor de risco para a colonização por MRSA viver numa área com alta prevalência de CA-MRSA ou admissão num hospital com alta prevalência de HA-MRSA. [11]

4.3. MRSA e local de infecção

MRSA pode estar na origem de um grande leque de infecções, específicas de órgão. De acordo com alguns grupos de trabalho, as manifestações mais frequentes serão as infecções da pele e tecidos moles, a bacteriemia (com especial foco nas infecções associadas a cateter), a pneumonia e, eventualmente, a osteomielite, conforme podemos constatar em alguns exemplos descritos na tabela I e na figura 4, bem como na descrição feita por um hospital universitário da Arábia Saudita, num estudo que discriminou as diferentes infecções causadas por CA-MRSA e HA-MRSA, segundo o local anatómico, cujos resultados são coincidentes. Assim, serão estas as manifestações que focarei a seguir. Poderão também ocorrer outras manifestações infecciosas invasivas, como meningite, abscesso pulmonar, empiema ou infecção urinária; já a endocardite infecciosa causada por MRSA e relacionada com o abuso de drogas endovenosas, encontra-se associada a morbimortalidade aumentada, quando comparada com a endocardite infecciosa causada por qualquer outro microrganismo. [11, 14, 15, 16]

Tabela I: Infecções causadas por CA-MRSA e HA-MRSA, segundo local de infecção, durante um ano (Agosto 2013-Julho 2014), numa região da Índia, num colégio médico privado. Retirada de [14].

Type of Infection	CA-MRSA (n = 103) Number (%)	HA-MRSA (n = 107) Number (%)	P value
Skin and soft tissue infections	98 (95)	73 (68)	<0.001
Bacteremia	4 (4)	23 (22)	<0.001
Lower respiratory tract infections	0 (0)	8 (8)	0.007
Others	1 (1)	3 (3)	0.622

P ≤ 0.05 considered statistically significant

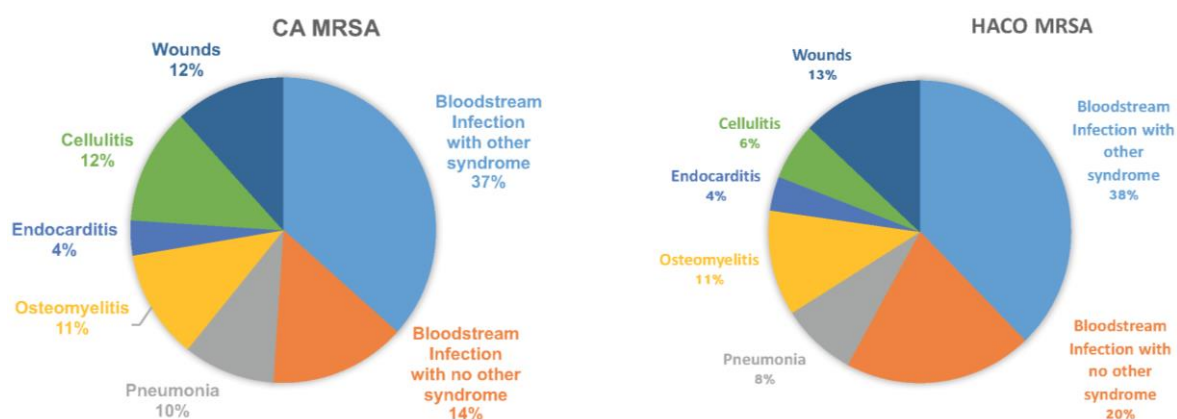


Figura 4: Discriminação das infecções por CA-MRSA e HA-MRSA (HACO-MRSA), em 2014, nos E.U.A. Retirada de [15].

- **Infecções da Pele e Tecidos Moles (IPTM):** CA-MRSA é um microrganismo predominante na celulite, na fascíte necrotizante ou mesmo nas úlceras do pé diabético; associa-se a doença mais invasiva relativamente à infecção por outros agentes. Frequentemente, estas infecções são multirresistentes, levando a recorrências, mais hospitalizações e mortalidade. [11]
- **Pneumonia:** Historicamente conhecida como “pneumonia pós-*influenza*”, a pneumonia estafilocócica era uma entidade clínica distinta com um início dramático de sintomas respiratórios e mortalidade elevadíssima (80-90%) na era pré-antibiótica; era caracterizada por particularidades radiológicas (lesões cavitárias, empiema, piopneumotórax) e patológicas (hemorragia pulmonar e microabscessos). Na era pós-antibiótica, o curso da infecção tornou-se muito menos explosivo, nem sempre associado à *influenza*, mas sim a outros factores de risco para infecção por MRSA e com mortalidade mais baixa (30-40%). No entanto, pneumonias necrotizantes causadas por CA-MRSA que cursaram inclusivamente com risco de vida em indivíduos previamente saudáveis, foram recentemente reportadas nos E.U.A. Caracterizam-se por sintomas respiratórios severos, febre alta, hemoptise e hipotensão. Progridem rapidamente para sepsis ou mesmo choque séptico, com leucopenia e proteína C reactiva (PCR) elevada (>350 mg/dL). Infiltrados cavitários alveolares multilobares num quadro clínico como este, são sugestivos de infecção por CA-MRSA. MRSA é também uma das principais causas de pneumonia hospitalar e associada ao ventilador. A pneumonia hospitalar (PH) ou pneumonia nosocomial desenvolve-se 48 ou mais horas após a admissão hospitalar, ainda que a intubação não tenha ocorrido logo na admissão. Já a pneumonia associada ao ventilador (PAV) é uma pneumonia que se desenvolve 48 ou mais horas após implementação de intubação endotraqueal e ventilação mecânica e que não estava presente previamente à intubação. A etiologia microbiológica destas duas condições é semelhante e implica mau prognóstico, associado a consequências nefastas. [11]
- **Bacteriémia:** A bacteriémia devida a *S. aureus* está associada a uma mortalidade de 15% a 60%. No que concerne à bacteriémia por MRSA, é frequentemente observada em doentes internados em UCIs com acessos venosos centrais; associa-se frequentemente a endocardite infecciosa, devendo esta ser excluída em qualquer doente com aquela condição. O prognóstico da bacteriémia por MRSA é pior do que as outras infecções por MRSA, facto explicado pela diminuição da resposta à vancomicina. [11]

- **Osteomielite:** pode limitar-se a um segmento do osso ou envolver medula, córtex, perióstio e tecidos moles envolventes. Pode originar-se de uma infecção contígua (depois de trauma, cirurgia óssea ou artroplastia), de insuficiência vascular (predominantemente relacionada com diabetes) ou através de disseminação hematogénea (associação com população idosa e pré-pubertária). A apresentação é variável, desde uma ferida aberta que expõe o osso fracturado, até um edema local e dor óssea sem lesão cutânea, passando por situações como uma fístula drenante indolente. [17]

4.4. Diagnóstico

A suspeição clínica é nuclear na intervenção diagnóstica e terapêutica em doentes com factores de risco para a infecção por MRSA. A confirmação da infecção não deve atrasar a instituição de antibioterapia empírica. Os clínicos devem enviar para análise amostras obtidas de tecidos cujo grau de presumível infecção por MRSA seja elevado (sangue, expectoração, urina ou raspagem de lesão cutânea).

À microscopia, cocos Gram-positivos em cacho é um fenótipo bastante sugestivo de *S. aureus*. Reacção em cadeia da polimerase (PCR) é o teste mais sensível e constitui o “gold standard” caso as culturas se revelem inconclusivas.

PCR em secreções nasais é um teste frequentemente realizado para excluir colonização por MRSA; não sendo um teste confirmatório para a infecção por MRSA, é extremamente sensível para excluir colonização por MRSA, no caso de o resultado ser negativo.

A cultura da expectoração não consegue atingir sensibilidade e especificidade razoáveis para diagnosticar pneumonia por MRSA; já as análises do lavado broncoalveolar e do aspirado traqueal profundo em doentes intubados podem ser realizadas para identificar o microrganismo presente em doentes com PH ou PAV, respectivamente. [11]

4.5. Abordagem e tratamento

4.5.1. Antibioterapia

É usual classificar os antibióticos de acordo com o seu mecanismo de acção. Cada grupo tem o seu alvo na célula bacteriana, normalmente actuando sobre etapas do metabolismo bacteriano (biossíntese da parede celular, síntese proteica e replicação e reparação de DNA), a fim de exercerem acção bacteriostática (inibição do crescimento bacteriano) ou bactericida (morte das bactérias). A actividade antimicrobiana de um composto pode ser quantificada com base na determinação da concentração mínima do composto capaz de inibir o crescimento

de um dado microrganismo, um valor designado CIM (Concentração Inibitória Mínima, µg/ml); há que destacar que a CIM não é um valor estanque, na medida em que pode ser influenciada pela natureza do microrganismo testado, pela quantidade de inóculo, pelo tempo de incubação, pela composição do meio de cultura e pelas condições ambientais, das quais pH e temperatura constituem exemplos. Padronizando-se todas estas condições, é possível comparar a actividade de diferentes antibióticos contra um dado microrganismo, ou de um mesmo antibiótico contra diferentes microrganismos. Assim, categorizam-se as estirpes de microrganismos como susceptível, resistente-intermédia ou resistente ao antibiótico em questão, sempre tendo em conta que a CIM é modificável, na medida em que as estirpes adquirem resistência aos antibióticos ao longo do tempo; assim, se antes eram susceptíveis, poderão deixar de o ser. *S. aureus* é um exemplo paradigmático neste aspecto, sendo um dos agentes patogénicos que mais resistência antibacteriana provoca. [2]

4.5.2. Seleção da antibioterapia empírica e local de infecção

O processo de escolha da antibioterapia empírica a instituir para o tratamento da infecção por MRSA depende de vários factores: tipo e local da doença, padrões de resistência local de *S. aureus*, disponibilidade dos fármacos, perfil de efeitos adversos e perfil do doente.

- **IPTM:**

- Antibióticos orais como cotrimoxazol, tetraciclina (doxiciclina ou minociclina) ou clindamicina são opções. Linezolid, tedizolida ou delafloxacina podem também ser usados como antibióticos orais alternativos, em caso de disponibilidade e ponderação em termos de custo-efectividade. Os antibióticos parentéricos estão indicados em IPTM invasivas ou com sinais de envolvimento sistémico, resposta insuficiente aos antibióticos orais, ou se a IPTM ocorrer adjacente a, por exemplo, um cateter urinário.
- Nas infecções por MRSA hospitalares, vancomicina intravenosa constitui a preferência, podendo ser usada como terapêutica empírica ou mesmo definitiva, uma vez que a maioria das infecções por MRSA são susceptíveis, sendo esporádicas as estirpes resistentes. À luz do conhecimento actual, a dose depende do tipo e da severidade da infecção. A concentração ideal deve flutuar entre 10-20 microgramas/ml (15-20 em infecções complicadas), de forma a serem obtidas doses terapêuticas; estes níveis séricos são normalmente obtidos ainda antes da administração da quarta dose. A dose

deve ser sempre ajustada de acordo com a concentração sérica e com a função renal.

- A daptomicina constitui uma alternativa parentérica fiável, quando a vancomicina não está disponível ou quando não está a ser tolerada. Ceftarolina e telavancina também são opções, embora de curta duração de acção; já a dalbavancina e a oritavancina são alternativas de longa duração de acção.
 - Independentemente da terapêutica empírica inicial, a antibioterapia deve ser sempre, se adequado, adaptada de acordo com a cultura e teste de susceptibilidade aos antibióticos. A duração total da terapêutica vai desde os 5 aos 14 dias, dependendo da extensão da infecção e da resposta à terapêutica. [11]
- **Pneumonia:** Enquanto são aguardados os resultados das hemoculturas e da cultura de expectoração, deve-se instituir antibioterapia empírica. O padrão de susceptibilidades local, que é importante conhecer, tem também um importante impacto na escolha final.
 - As opções poderão ser: vancomicina 15mg/kg IV a cada 12 horas, linezolid 600 mg IV/PO a cada 12 horas, clindamicina 600mg IV ou 300-450mg *per os* a cada 8 horas ou ainda telavancina 10 mg/kg IV a cada 24 horas. Linezolid terá melhor farmacocinética e farmacodinamia relativamente à vancomicina, embora mortalidade aos 60 dias semelhante. A daptomicina não pode ser usada para infecções pulmonares, devido ao facto de ser inactivada pelo surfactante.
 - A duração do regime terapêutico varia entre 7-21 dias: a maior parte dos casos de PAV pode ser tratada em 8 dias; a pneumonia necrotizante requer normalmente cursos superiores a 14 dias; já a pneumonia bacteriémica requer obrigatoriamente regimes superiores a 14 dias.
 - Deve ser efectuada toracocentese para drenagem em caso de empiema. [18]
 - **Bacteriémia:** É crucial controlar o foco da bacteriémia, para além de instituir uma terapêutica empírica adequada. Está indicado repetir culturas para confirmar a erradicação da infecção da corrente sanguínea. Culturas positivas depois de 48 horas

de tratamento devem motivar nova avaliação, relativamente à susceptibilidade aos antibióticos e controlo do foco. Vancomicina e daptomicina consideram-se de eleição nesta situação, de acordo com as normas da Sociedade de Doenças Infecciosas Norte-Americana (IDSA), com preferência para a daptomicina, caso o isolamento da estirpe da corrente sanguínea revele uma CIM para a vancomicina ≥ 2 microgramas/ml. Neste último caso, também se pode considerar um regime de combinação de antibióticos parentéricos:

- Daptomicina e ceftarolina (ou outros β -lactâmicos);
 - Vancomicina e ceftarolina (ou outros β -lactâmicos);
 - Daptomicina e cotrimoxazol;
 - Ceftarolina e cotrimoxazol.

 - Relativamente a outras opções, a teicoplanina é um antibiótico bacteriostático glicopeptídeo, com um espectro de actividade e eficácia semelhantes à vancomicina, mas a sua habitual fraca disponibilidade limita o seu uso. Linezolid é também uma boa alternativa, principalmente na presença de espécies VRSA. Tem um índice terapêutico mais curto, com maior incidência de toxicidade hematológica relativamente à vancomicina. Telavancina, dalbavancina, oritavancina constituem novos agentes alternativos. Não há ainda evidência quanto à eficácia de dalfopristina-quinupristina (já retirado), tigeciclina ou fluoroquinolonas no tratamento da bacteriemia por *S. aureus*. [11]
-
- **Osteomielite:** É importante realçar que a formação de biofilmes tem aqui uma enorme importância, dificultando muitas vezes a penetração dos antibióticos; o tratamento constitui um desafio terapêutico, na medida em que nem sempre é fácil optar por um tratamento exclusivamente médico, ou médico-cirúrgico. Relativamente ao primeiro, a sua importância é inquestionável, normalmente durante 4-6 semanas, consistindo preferencialmente em vancomicina intravenosa (1g a cada 12 horas), embora a teicoplanina intravenosa (400 mg a cada 12 horas) possa constituir uma alternativa. Existe evidência de que também a daptomicina possa ser muito eficaz. [17]

4.5.3. Seleção da antibioterapia empírica: estará o paradigma a mudar?

O paradigma actual, que nos indica que a vancomicina é a primeira linha na maioria das infecções por MRSA, pode vir a mudar, havendo inclusivamente indícios disso mesmo:

- Uma revisão sistemática e metanálise feita por um grupo de pesquisadores chineses, agrupou vários estudos que reportam a prevalência de hVISA/VISA (consoante será explicado na secção D, constituem fenótipos de *S. aureus* com susceptibilidade reduzida à vancomicina), e fizeram subgrupos comparativos da sua incidência em diferentes anos, localizações e tipos de amostras clínicas. Assim, analisaram 91 estudos, relativos a várias regiões do globo, nomeadamente Europa, Ásia, América e Austrália. No total, hVISA foi citado em 76 desses estudos, com uma prevalência global de 6.05% entre 99042 estirpes de MRSA; já VISA foi citado em 38 estudos, com uma prevalência global de 3.01% entre 68792 estirpes de MRSA. Os resultados obtidos encontram-se na tabela II. [19]

Tabela II: Prevalência de hVISA e VISA, com base no período, localização e tipo de amostra. Retirada de [19].

	Category	Subcategory	No. Studies	No. Strains	Prevalence (%) (95% CI)
hVISA	Overall		76	99042	6.05 (4.78–7.48)
	Study period	Before 2006	42	40119	4.68 (3.19–6.41)
		2006–2009	10	6485	5.38 (2.40–9.48)
		2010–2014	5	680	7.01 (2.12–14.42)
		Continent	Asia	35	64692
		Europe-America	41	34350	5.60 (3.85–7.64)
	Clinical sample	Blood culture sample	21	5944	9.81 (6.71–13.42)
		All clinical sample	55	93098	4.68 (3.51–6.00)
VISA	Overall		38	68792	3.01 (1.62–4.83)
	Study period	Before 2006	20	13394	2.05 (0.95–3.55)
		2006–2009	4	5630	2.63 (0.29–7.22)
		2010–2014	2	2090	7.93 (0.06–26.67)
	Continent	Asia	18	55362	3.42 (1.10–6.99)
		Europe-America	20	13430	2.75 (1.19–4.91)
	Clinical sample	Blood culture samples	7	2542	2.00 (0.03–6.88)
		All clinical samples	31	66250	3.24 (1.67–5.29)

CI, confidence interval

- Em suma, a prevalência de hVISA e VISA tem aumentado, parecendo estes ser mais prevalentes na Ásia. hVISA mostrou clara predominância em amostras sanguíneas; no entanto, a prevalência de VISA não foi claramente superior em amostras sanguíneas, por motivos desconhecidos; assim, deve ser dada atenção a todos os tipos de amostras biológicas. [19]

- Nem só os países desenvolvidos se deparam com este problema, como comprova um estudo realizado no Bangladesh, em que os seus autores, com o objectivo de demonstrar a presença de VISA e VRSA entre estirpes de MRSA, analisaram esfregaços nasais de doentes de diferentes departamentos de um hospital local de cuidados terciários. Em 500 esfregaços nasais, foram isoladas estirpes de *S. aureus* em 112. Dessas, 38 eram MRSA. Dessas 38 estirpes, 3 (7.89%) eram resistentes à vancomicina. Um dado adicional interessante é que, em todas estas 3 estirpes, a CIM para a oxacilina era também elevada. Todas as estirpes isoladas possuíam o gene *mec-A*. [20]
- Também com o objectivo de determinar a prevalência de MRSA e VRSA na região de Kalaburagi (Índia), um grupo de pesquisadores analisou 120 amostras de pus, sangue e urina de um centro de cuidados primários local. Constatou que 51% das amostras continham *S. aureus*; dessas, 98% tinham elevada resistência à penicilina, 38.7% eram MRSA e 4.8% eram VRSA. Estes pesquisadores referem ainda que a prevalência de MRSA é predominantemente observada nos países desenvolvidos, mas que, infelizmente, a expansão da resistência aos antibióticos está também a afectar os países em desenvolvimento. [21]

B. Resistências aos antibióticos

1. A resistência à penicilina

Os antibióticos β -lactâmicos apresentam um anel β -lactâmico constituído por três átomos de carbono e um de azoto com radicais substituintes. No caso das penicilinas, o anel β -lactâmico encontra-se fundido com um anel tiazolidínico. Impedem a biossíntese do peptidoglicano na sua fase terminal (fase parietal); dada a ausência desta molécula nos eucariotas, este grupo possui uma toxicidade selectiva antibacteriana. Os β -lactâmicos são estruturas análogas do substrato natural das PBPs, a porção terminal D-alanil-D-alanina (da cadeia peptídica do peptidoglicano), tendo, por isso, elevada afinidade para estas enzimas. São bactericidas, impedindo a transpeptidação e a transglicosilação, isto é, inibindo o estabelecimento de pontes interpeptídicas (cross-linking) e pentaglicídicas entre cadeias peptídicas vizinhas do peptidoglicano em crescimento. A reacção entre a PBP e o antibiótico β -lactâmico começa por uma ligação não-covalente, em que o intermediário formado pode ser dissociado ou sofrer uma reacção de acilação irreversível, caso a PBP estabeleça uma ligação covalente com o antibiótico no seu local activo, quebrando a ligação amídica cíclica do anel β -lactâmico. O substrato natural da PBP, D-alanil-D-alanina, sofre desacilação por hidrólise, libertando a PBP para a próxima transpeptidação e transglicosilação; no entanto, quando o

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO

substrato da PBP é o β -lactâmico, o processo de desacilação é muito lento e a PBP é inativada eficazmente, não ocorrendo as actividades enzimáticas transpeptídicas e carboxipeptídicas essenciais à síntese de peptidoglicano. Adicionalmente, as PBPs participam também na activação de autolisinas endógenas, com subsequente lise celular.

É um facto que a descoberta da penicilina por Fleming em 1928 e a sua introdução clínica como agente antibacteriano na década de 40 teve um enorme impacto no tratamento de infecções bacterianas, aliviando assim o efeito devastador que as infecções estafilocócicas provocaram até à data. No entanto, até ao final da década de 1950, surgiram estirpes resistentes à penicilina que expressavam β -lactamases (penicilinases), que se tornaram pandémicas a nível hospitalar e da comunidade; assim, hoje em dia, a esmagadora maioria de isolados de *S. aureus* já é resistente à penicilina.

Estas β -lactamases são enzimas plasmídicas ou cromossómicas, dividindo-se em 4 classes: A (serino- β -lactamases), B (metalo- β -lactamases, dependentes de zinco), C (β -lactamases cromossómicas) e D (oxacilinases). As penicilinases são serino- β -lactamases (possuem serina no centro activo). Estas acilam os antibióticos β -lactâmicos, quebrando a ligação amídica do anel β -lactâmico, dado que há um ataque nucleofílico do grupo -OH da serina ao anel β -lactâmico, dando origem a um intermediário acilado; ocorre assim inativação do antibiótico e libertação da serino- β -lactamase. O gene que codifica as penicilinases (*blaZ*) é normalmente transportado num plasmídeo ou encontrado num transposão. A expressão de penicilinases é induzida pela presença de penicilina através de um sistema regulador, explicitado na figura 5, mas que basicamente culmina na transcrição dos genes de um operão apenas na presença de penicilina. [2]

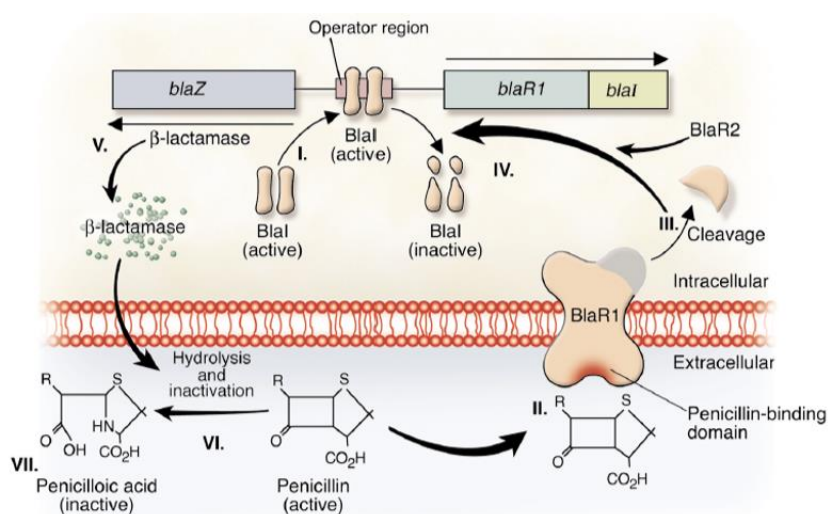


Figura 5: Indução da produção de penicilinases na presença de penicilina. Retirada de [2]

2. A resistência à meticilina:

O aparecimento crescente de estirpes de *S. aureus* produtoras de penicilinas motivou a procura de moléculas resistentes a estas β -lactamases estafilocócicas; nasceram então a meticilina e as isoxazolilpenicilinas.

As isoxazolilpenicilinas são penicilinas semi-sintéticas e englobam a oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina e flucloxacilina. Devido à sua estrutura química e à presença do grupo isoxazolidina ligado ao núcleo benzénico, dificultam o ataque das penicilinas ao anel β -lactâmico. Assim, esta classe de antibióticos é resistente à acção das penicilinas, sendo por isso usada nas infecções da pele e tecidos moles, provocadas por estirpes *S. aureus* produtoras de penicilinas. As isoxazolilpenicilinas são estáveis em meio ácido, pelo que podem ser administradas *per os*.

A meticilina é uma penicilina semi-sintética e tem uma grande afinidade para as PBP1 e PBP3. A presença dos grupos metoxilo que dissustituem o grupo fenol, confere-lhe estabilidade contra as β -lactamases, pois aqueles grupos produzem um obstáculo estérico em redor da ligação amida do anel β -lactâmico, reduzindo a sua afinidade para as β -lactamases estafilocócicas. Ao contrário das isoxazolilpenicilinas, a meticilina só pode ser administrada por via parenteral e o seu uso é limitado ao tratamento de infecções resistentes à penicilina. [2, 4]

A meticilina foi introduzida na prática clínica em 1959. No entanto, em 1961, no Reino Unido, foram descobertos os primeiros isolados de *S. aureus* resistentes à meticilina, constituindo uma epidemia inicialmente restrita à Europa, mas que mais tarde viria a constituir uma pandemia.

A resistência à meticilina ocorreu em *S. aureus* devido a uma mutação de uma PBP, codificada pelo cromossoma bacteriano. Podemos definir MRSA como *Staphylococcus aureus* que adquiriu um elemento genético móvel (EGM) designado *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (SCCmec). Este elemento transporta o gene *mecA*, que codifica uma PBP alternativa de baixa afinidade (PBP2a) a todos os β -lactâmicos; como tal, uma estirpe MRSA é resistente a todos os β -lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas e carbapenemes. Esta forma de resistência pode ser transferida entre as células de *S. aureus* através de bacteriófagos, sendo este um dos únicos exemplos medicamente relevantes de resistência a fármacos mediada por cromossomas, através de um processo de transdução em que os bacteriófagos estão implicados.

Esta PBP2a pertence ao grupo das PBPs de elevado peso molecular, sendo constituída por um domínio transpeptidase e um domínio transglicosilase (não ligante à penicilina); é uma

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO

PBP plenamente funcional, embora sem afinidade para β -lactâmicos. O grupo serina no local activo do domínio transpeptídico é responsável pelo ataque nucleofílico ao anel β -lactâmico. Este encaixe medeia interacções não covalentes que fazem com que o antibiótico β -lactâmico fique numa posição desfavorável para interagir com a serina no local activo. Consequentemente, a acilação entre o β -lactâmico e o local activo não ocorre. Mesmo que, na presença de meticilina, a actividade transpeptídica se encontre impossibilitada por parte de todas as PBPs nativas, já foi demonstrado que a PBP2a é essencial para que a transglicosilação ocorra; como tal, a PBP2a permite às estirpes de MRSA crescerem na presença deste antibiótico. Isto significa que, a PBP2a consegue aliar, ao facto de ter baixa afinidade para os β -lactâmicos, a actividade transglicosílica.

O gene *mecA* é regulado pelo sistema de genes *mecI/mecR1* (presentes no genoma de MRSA), numa maneira análoga ao gene *blaZ* (que codifica penicilinasas), ou seja, um mecanismo de regulação que culmina na transcrição do gene *mecA* e subsequente produção da PBP-2a, apenas na presença de meticilina. O gene *mecA* é transcrito em sentido oposto aos seus dois genes reguladores, organizados no operão (figura 6). A proteína *MecI* reprime a transcrição do gene *mecA* e a do par de genes *mecR1-mecI*, através da ligação ao operador. Isto significa que na ausência da meticilina no meio ambiente a que a bactéria está exposta, não ocorrerá transcrição do gene *mecA* nem transcrição dos genes reguladores. Porém, quando a meticilina está presente, este antibiótico liga-se ao domínio extracelular de *MecR1*. *MecR1* auto-cliva cataliticamente e o domínio enzimático, que está localizado na parte citoplasmática desta proteína, torna-se activo. Este domínio enzimático cliva a proteína *MecI*, que por sua vez, deixa de estar ligada ao operador, permitindo assim a transcrição do gene *mecA* e subsequente produção da PBP-2a. Este sistema de regulação é extremamente interessante, na medida em que permite à célula bacteriana economizar energia e não ter de produzir proteínas que não necessita em certos momentos [2,11].

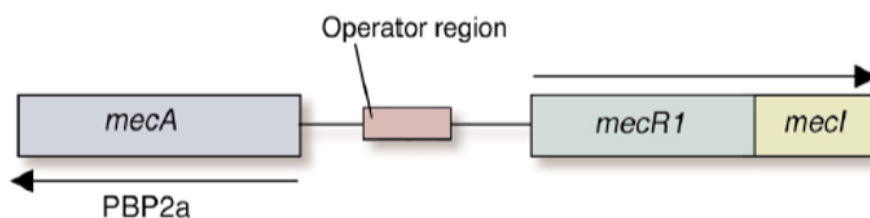


Figura 6: Mecanismo de resistência à meticilina por *S. aureus*. Retirada de [2].

3. A resistência à vancomicina:

Apesar da aprovação para uso humano em 1958, a vancomicina tornou-se um antibiótico de primeira linha no tratamento de infecções por MRSA em ambiente hospitalar apenas no final dos anos 80. Foi também nos anos 80 que a resistência à vancomicina foi descoberta, em *Enterococcus*, tendo esta descoberta provocado uma tremenda preocupação relativamente à eficácia futura da vancomicina no tratamento de infecções por MRSA. Pouco tempo depois, emergiram na Europa estirpes de *S. aureus* com susceptibilidade reduzida à teicoplanina (um aparentado estrutural da vancomicina). O primeiro caso reportado de *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA) nos E.U.A. deu-se em 2002 (embora já antes disso se tivesse verificado a presença de estirpes com susceptibilidade reduzida); desde aí, já foram notificados 14 casos apenas nos E.U.A.

Nas bactérias Gram positivas, a vancomicina interfere com a fase tardia da síntese de peptidoglicano, através da formação de ligações não-covalentes (pontes de hidrogénio) com os penúltimos resíduos D-Ala D-Ala da sequência recém-sintetizada UDP-MurNAc-pentapeptídeos, interferindo na incorporação a jusante de resíduos no peptidoglicano. Em última instância, a síntese da parede celular é inibida, com acumulação de complexos vancomicina-pentapeptídeos na célula.

3.1. Resistência completa à vancomicina

A resistência completa à vancomicina (CIM ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$) deve-se ao operão *vanA*, codificado pelo transposão Tn1546, originalmente parte de um plasmídeo conjugado de *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE). *S. aureus* pode adquirir plasmídeos enterocócicos durante discretos eventos de conjugação. A resistência à vancomicina em MRSA pode ser preservada através da retenção de um plasmídeo originalmente enterocócico ou através da transposição de Tn1546 de um plasmídeo de VRE para um plasmídeo residente estafilocócico (figura 7).

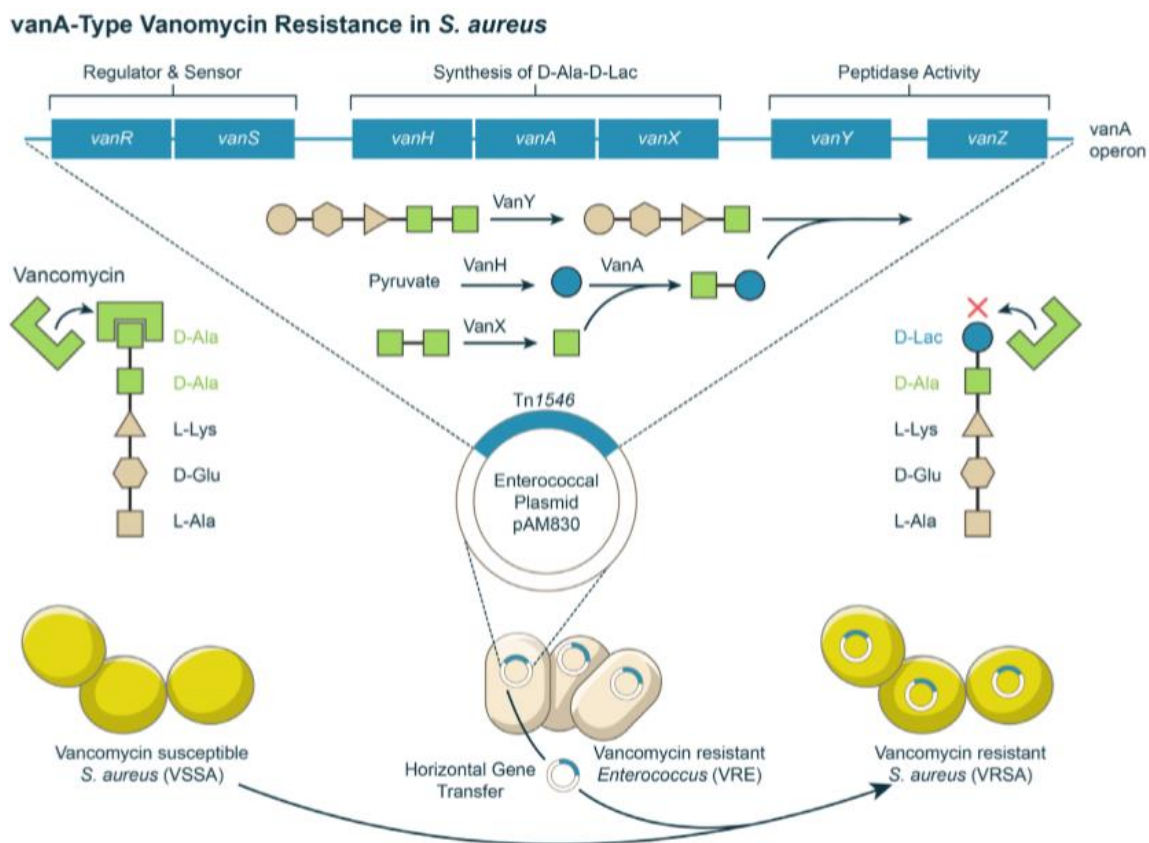


Figura 7: Modelo esquemático da aquisição e mecanismo molecular da resistência à vancomicina em *S. aureus* do tipo vanA. Retirada de [5]

Dois eventos-chave são necessários para a resistência à vancomicina mediada pelo operon vanA ocorrer:

- hidrólise dos dipéptidos D-Ala-D-Ala precursores do peptidoglicano (com capacidade de ligação à vancomicina);
- síntese de precursores do peptidoglicano D-Ala-D-lactato (sem capacidade de ligação à vancomocina).

Este operon é composto pelos genes vanA, vanH, vanX, vanS, vanR, vanY e vanZ. É controlado por um sistema sensor-regulador de dois componentes, codificado pelos genes VanS, importante para a percepção da presença da vancomicina, e VanH, que activa a transcrição do operon. Os genes vanA e vanH são responsáveis pela síntese do depsipéptido D-Ala-D-Lac; VanA é uma ligase que catalisa a formação de uma ligação éster no depsipéptido D-Ala-D-Lac, já VanH é uma desidrogenase que reduz o piruvato, formando D-Lac. VanX é uma D,D-dipeptidase que hidrolisa a ligação éster de D-Ala-D-Ala, garantindo que o recém-sintetizado D-Ala-D-Lac não encontra competidor para se ligar ao precursor tripeptídico do peptidoglicano (que por sua vez se encontra ligado a um grupo UDP). VanY é

uma D,D-carboxilpeptidase que desempenha um papel semelhante (mas não essencial), através do facilitamento da clivagem dos dipéptidos D-Ala-D-Ala já ligados ao terminal C das estruturas pentapeptídicas. O papel de VanZ ainda não é completamente conhecido, mas pode conferir a *S. aureus* resistência à teicoplanina. A incorporação de D-Ala-D-Lac no peptidoglicano contribui para a formação de uma parede celular que não é susceptível à vancomicina. [5]

3.2. Resistência intermediária à vancomicina

Foi em 1997 que se isolou a primeira estirpe de *S. aureus* de um doente, no Japão, com susceptibilidade bastante reduzida à vancomicina; no entanto, estudos retrospectivos sugerem que uma redução da susceptibilidade de *S. aureus* à vancomicina remonta já a 1987, nos E.U.A. Este tipo de resistência é associado a hospitalização, infecção persistente, tratamento prolongado com vancomicina e/ou falência terapêutica. É usual categorizar as estirpes de *S. aureus* com susceptibilidade reduzida à vancomicina em 2 grandes grupos: *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA) - CIM: 4-8 µg/mL - e *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA) - CIM ≥ 16 µg/mL. No caso de VISA, existe ainda um fenótipo intermediário precedente: VISA heterogéneo (hVISA), que corresponde a uma população celular mista, derivada de uma única colónia inicial de *S. aureus*, em que a maioria das células tem pouca ou mesmo nenhuma resistência à vancomicina (CIM ≤ 2 µg/ml), ao passo que uma minoria tem características de VISA. Os mecanismos moleculares subjacentes ao desenvolvimento de hVISA ainda não estão completamente definidos, mas sabe-se que há um claro processo epigenético com maior importância relativamente às mutações genéticas. Preconiza-se também que VISA se desenvolva de hVISA, em indivíduos tratados com antibióticos glicopeptídeos durante longos períodos, embora a duração destes não seja consensual.

VISA possui algumas características peculiares:

- parede celular espessada (aspecto explicado através de vias estimulatórias e regulação da biossíntese da parede celular de forma diferencial);
- redução das ligações cruzadas no peptidoglicano;
- actividade autolítica das enzimas responsáveis pelo *turnover* célula-parede diminuída;
- perfil de proteínas superficiais alterado;
- disfunção do sistema de gene regulador acessório (*agr*);
- características de crescimento alteradas.

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO

Vários estudos identificaram vários genes e/ou mutações genéticas que contribuem para o fenótipo de VISA. Estirpes de *S. aureus* sensíveis à vancomicina (VSSA) mais facilmente adquirem resistência intermediária à vancomicina de uma forma *step-wise*, adquirindo gradualmente mutações em que cada uma tem o seu papel na redução da susceptibilidade à vancomicina. São já conhecidos vários genes e mutações que contribuem para o fenótipo de VISA, apesar de a base molecular não estar ainda completamente definida:

- mutações em genes que codificam sistemas reguladores de dois componentes, tal como graRS ou walkR, são associadas a resistência a glicopeptídeos globalmente;
- o gene rpoB, que codifica a subunidade β da RNA polimerase DNA-dependente, está associado a resistência à vancomicina, tempo de propagação aumentado e maior espessamento da parede celular;

Parece também haver um aspecto metabólico importante: o catabolismo alterado de acetato, que talvez interfira com o crescimento celular, a cinética da morte celular, a tolerância a antibióticos ou mesmo promova um aumento na síntese de adesões intercelulares de polissacarídeos.

É importante referir que todas estas alterações variam muito entre as estirpes, podendo algumas delas ser bastante específicas de certas linhagens; no entanto, o fundo genético herdado não define necessariamente a composição das mutações que conferem resistência à vancomicina, visto que estirpes aparentadas podem adquirir diferentes mutações, sob a pressão exercida pelo ambiente. Foi inclusivamente demonstrado *in vitro* que, a partir de uma estirpe VSSA, é possível produzir uma estirpe com CIM para a vancomicina de 32 $\mu\text{g/ml}$, o que já excede muito o “cut-off” para uma estirpe ser considerada VRSA, através de mutações sequenciais. Este mecanismo contrasta assim com a resistência induzida pelo vanA, em que a vancomicina fica impossibilitada de se ligar aos péptidos D-Ala-DLac.

Por último, tanto nos fenótipos hVISA como VISA, foi ainda identificado um excesso de resíduos livres de D-Ala-D-Ala, que constituem uma armadilha para a vancomicina; adicionalmente, estes resíduos ligados à vancomicina acumulam-se na parede celular, dificultando a difusão do antibiótico.

Um aspecto curioso prende-se com o facto de já ter sido demonstrado que estirpes VISA com níveis elevados de resistência à vancomicina são menos estáveis - um baixo *fitness cost* encontra-se associado às mutações que conferem um fenótipo de VISA - com frequente reversão para níveis diminutos de resistência à vancomicina associados ao fenótipo hVISA ou mesmo para a susceptibilidade completa. [5]

3.3. Implicação clínica da resistência intermediária à vancomicina

A prevalência aumentada de hVISA/VISA constitui uma grande ameaça, pois estes organismos estão, muitas vezes, na origem da falência terapêutica da vancomicina. Parece ser consensual que, em infecções por VISA com CIM > 8 µg/ml, antibióticos glicopeptídicos não constituem o melhor tratamento. Adicionalmente, a abordagem cirúrgica pode revelar-se útil em abscessos profundos, osteomielites e endocardites, situações em que há um grande número de bactérias concentradas.

As normas da IDSA estipulam que deve ser introduzida uma alternativa à vancomicina, quando se está na presença de uma bacteriemia persistente por MRSA e para falências terapêuticas da vancomicina quando se observa uma redução na susceptibilidade a esta (CIM > 2 µg/ml). Essa alternativa pode passar por:

- combinação de daptomicina com outro antibiótico de entre os seguintes: gentamicina, rifampicina, linezolide, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) ou β-lactâmico;
- dalfopristina-quinupristina, TMP-SMX, linezolide ou telavancina, em combinação ou isoladamente, em caso de concomitante susceptibilidade reduzida à daptomicina. [5]

3.4. Estratégias para contornar os problemas relacionados com o uso de vancomicina

Apesar de a vancomicina ser um antibiótico vulgarmente usado nas infecções por MRSA, possui algumas características menos favoráveis, como sejam: [22]

- indução de morte celular de forma mais lenta, relativamente, por exemplo, à oxacilina;
- fraca penetração no pulmão e no sistema nervoso central;
- subdosagem frequente nos doentes críticos, como consequência do volume de distribuição aumentado e hiperfiltração renal;

Como tal, procura-se introduzir estratégias na prática clínica que contornem estes problemas:

- Estratégia 1

O uso de doses individualizadas de vancomicina para se atingir um valor do quociente de Área Sob a Curva (ASC) / CIM ≥ 400, como alvo ideal de farmacocinética / farmacodinamia; isto parece melhorar o êxito da antibioterapia com vancomicina, tanto na pneumonia, como na bacteriemia. Uma dose de carga de 25–30 mg/kg de massa corporal deve ser usada, seguida de 15–20 mg/kg a cada 8-12 horas. Deve ser medida a vancomicinemia e a CIM de MRSA para a vancomicina através, por exemplo, do “E-test” (consiste no uso de fitas

reagentes para detectar CIMs). Assim, os níveis recomendados para a vancomicinemia são de 15-20 µg/mL; no entanto, atingir estes valores-alvo pode ser difícil nas infecções com CIM para vancomicina altos, sendo que valores de CIM superiores a 1 µg/ mL indicam já uma muito provável falência terapêutica e mortalidade. Nestas situações, é aconselhável utilizar doses elevadas. A contrapartida é a nefrotoxicidade, cujo limiar corresponderá a 28 µg/mL; no entanto, a infusão contínua tem sido associada a menores taxas de nefrotoxicidade, maiores concentrações no estado de equilíbrio, mais rápido atingimento das concentrações-alvo, menor variabilidade nas concentrações séricas e medição mais simples da ASC. É, contudo, importante salientar que não há evidência de que a eficácia aumente com o regime de infusão contínua. [22]

- Estratégia 2

O uso de antibióticos mais recentes com actividade contra MRSA pode constituir outra estratégia.

Globalmente, nenhum antibiótico mostrou superioridade à vancomicina no tratamento de pneumonias nosocomiais, à excepção de linezolid. Este mostrou maiores taxas de cura microbiológica e clínica, mas uma mortalidade aos 60 dias semelhante.

Já relativamente à bacteriemia por MRSA, a daptomicina, um antibiótico lipopeptídico, é o único antibiótico que mostrou não-inferioridade à vancomicina, devendo ser usadas doses de 8–10 mg/kg/dia, de preferência em combinação com outros agentes, melhorando assim o prognóstico e a emergência de resistência, que tem sido associada a próteses e à exposição prévia a vancomicina. Mostrou também uma eventual superioridade em infecções por MRSA com altas CIMs para a vancomicina. Apesar disto, a daptomicina é inactivada pelo surfactante pulmonar, pelo que não está indicada em pneumonias.

Ceftarolina e ceftobiprole são cefalosporinas com actividade *in vitro* contra MRSA, devido à sua afinidade para as PBP2a; constituem uma área muito promissora, já que os β-lactâmicos se associam a melhor prognóstico no tratamento de infecções por MSSA, relativamente aos glicopeptídeos. É importante realçar que estes agentes devem apenas ser usados nas infecções por MRSA, já que o seu uso favorecerá, muito provavelmente, elevadas taxas de resistência, que inclusivamente já foram observadas.

A tigeciclina, uma glicilciclina, mostrou elevada actividade *in vitro* contra MRSA, podendo ser útil, em regimes combinados, em infecções da pele, tecidos moles ou intra-abdominais; no entanto, não pode ser ainda recomendada como terapêutica de primeira linha, dado haver ainda dados insuficientes relativos a variadíssimos aspectos.

A oritavancina, a dalbavancina e a telavancina são lipopeptídeos semissintéticos análogos da vancomicina, todos com actividade contra MRSA e VISA, e a oritavancina também contra VRSA; a longa semi-vida e a farmacocinética complexa dos dois primeiros, tornam-nos inviáveis para doentes críticos, a menos que não exista outra opção. [22]

- Estratégia 3

A terapêutica combinada também pode ser uma opção. Eis algumas conclusões:

- Dois agentes primários activos (como vancomicina e linezolid) ou a adição de gentamicina ou rifampicina à vancomicina ou linezolid não mostraram sinergismo de acção; no entanto, a rifampicina, graças à sua acção em biofilmes, pode ser um agente secundário importante nas endocardites de próteses valvulares e infecções osteoarticulares com ou sem prótese, mas apenas deve ser iniciada depois de debelada a bacteriémia; [22]
- A gentamicina pode também ser útil nas endocardites em válvulas nativas ou como agente adjuvante da daptomicina na bacteriémia refractária à vancomicina. Sabemos também que, em infecções complicadas e profundas, os níveis de daptomicina atingidos são inferiores àqueles estimados pela concentração plasmática. Assim, usando essas mesmas concentrações (reduzidas) de daptomicina *in vitro*, constatou-se que a combinação destes agentes (gentamicina e daptomicina) pode erradicar estirpes de MRSA, inclusivamente estirpes resistentes a daptomicina previamente expostas a vancomicina ou daptomicina. Esta combinação pode ainda providenciar o sinergismo necessário para prevenir a emergência de resistências nestas infecções profundas. [22, 23]
- O cotrimoxazol pode constituir uma potente alternativa aos agentes anti-estafilocócicos, no entanto, apenas demonstrou eficácia *in vitro*. Muitos dos ensaios clínicos existentes foram realizados em estirpes MSSA. Não se encontra aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de infecções estafilocócicas. [22]
- Apesar de MRSA ser inerentemente resistente a β -lactâmicos, estes têm demonstrado evidência de sinergismo com a vancomicina e a daptomicina, em múltiplos estudos *in vitro* e em alguns estudos observacionais, através de vários mecanismos, com maiores taxas de erradicação microbiológica de MRSA. Mais recentemente, um estudo

multicêntrico mostrou ainda uma menor duração da bacteriemia nos doentes a receber terapêutica combinada com vancomicina e flucloxacilina relativamente aos doentes a receber vancomicina sem terapêutica adicional; apesar deste ponto positivo, a mortalidade aos 28 e 90 dias, infecção metastática, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade revelaram-se semelhantes. [22] Este aspecto remete-nos para um fenómeno: o “see-saw effect”, mais detalhadamente explorado na próxima secção. A tabela III pretende resumir doses, adaptações de doses relativamente à farmacocinética e farmacodinamia e interacções dos principais antibióticos anti-MRSA aqui descritos. Já a figura 8 pretende enquadrar no tempo as resistências até agora descritas.

Tabela III: Doses, adaptações de doses relativamente à farmacodinâmica e interações dos principais antibióticos anti-MRSA no doente crítico. Retirada de [22]

Antibiotic	Dose	Dose adaptation in renal failure	PK/PD issues	Drug interactions
Vancomycin	25–30 mg/kg IV loading dose, followed by 15–20 mg/kg q8–12 h IV	Dosing adjustments are needed; trough serum concentrations monitoring recommended aiming at 15–20 µg/mL; use of alternative drugs may be preferable If CWHF: 30 mg/kg loading dose and 20 mg/kg q8–12 h	"Slow" bactericidal activity; AUC/MIC drug; difficult penetration into lung and CNS; 40 mg/kg/day by continuous infusion after loading dose, with monitoring of serum concentrations aiming at 20–25 µg/mL is probably preferable for treatment of MRSA with vancomycin MIC >1 (less nephrotoxicity and easier dose management)	Increases serum concentration of vecuronium; addition of aminoglycoside or rifampin did not prove to be synergistic; evidence of synergy between beta-lactams and vancomycin; maybe, vancomycin + flucloxacillin for difficult-to-treat infections
Linezolid	600 mg q12 h IV or PO	No dose adaptation in renal failure; in CWHF: 600 mg q8 h IV	Bacteriostatic; 100 % bioavailable oral formulation; low serum concentrations; good penetration into lung and SST; AUC/MIC and T > MIC drug; higher cure rates but similar mortality to vancomycin in HAP/VAP; continuous infusion may be preferable in the obese patient	Increases serum concentration of SSRI; addition of aminoglycoside or rifampin did not prove to be synergistic
Daptomycin	8–10 mg/kg q24 h IV for bacteremia and 6–8 mg/kg q24 h IV for SSTI	If Cr Cl < 30 mL/min, same dose q48 h In CWHF: 8–10 mg/kg q24 h IV for bacteremia and 6–8 mg/kg q24 h IV for SSTI	Bactericidal; concentration-dependent antibiotic; good serum concentrations; inactivated by pulmonary surfactant (not for pneumonia); possibly superior to vancomycin in bacteremia caused by MRSA with high vancomycin MIC	Addition of aminoglycoside or rifampin did not prove to be synergistic; evidence of synergy between beta-lactams and vancomycin; maybe, vancomycin + flucloxacillin for difficult-to-treat infections; combination may improve outcome and decrease emergence of resistance
Tigecycline	100 mg IV loading dose, followed by 50 mg q12 h IV	No dose adaptation in renal failure In CWHF: 150 mg loading dose, followed by 100 mg q12	Bacteriostatic; AUC/MIC drug; high protein binding; in difficult-to-treat infections and in pneumonia, 100 mg q12 h IV after a loading dose of 150 mg should be used owing to low serum and lung concentrations with traditional dosing	Increases serum concentration of warfarin; use as monotherapy should be avoided
Ceftaroline	600 mg q12 h IV	If Cr Cl 31–50 mL/min: 400 mg q12 h; if Cr Cl 15–30 mL/min: 300 mg q12 h; if Cr Cl < 15 mL/min: 200 mg q12 h	Bactericidal; time-dependent drug; high concentrations in lung and SST	

AUC area under the curve, CNS central nervous system, Cr Cl creatinine clearance, CWHF continuous venovenous hemofiltration, HAP hospital-acquired pneumonia, MIC minimal inhibitory concentration, SSRI selective serotonin reuptake inhibitors, SST skin and soft tissue, SSTI skin and soft tissue infection, VAP ventilator-associated pneumonia

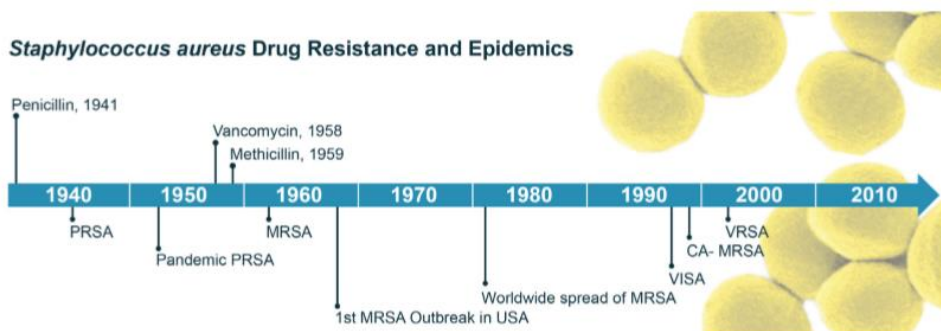


Figura 8: Contextualização temporal da descoberta de determinados antibióticos e subsequente emergência de resistências por *S. aureus*. Retirada de [5]

3.5. O fenómeno “see-saw effect”

Um dado bastante curioso é que a susceptibilidade reduzida à vancomicina tem sido associado a uma concomitante susceptibilidade acrescida aos β -lactâmicos, fenómeno conhecido por “see-saw effect”, cujos estudos têm sido bastante contraditórios e que carecem de mais investigação. [5] De facto, este efeito foi já demonstrado não só relativamente à vancomicina, mas também relativamente à daptomicina e à teicoplanina. Como exemplo, um grupo de autores conseguiu mostrar uma correlação inversa entre as CIMs de vancomicina, daptomicina e teicoplanina e a CIM de ceftarolina. Este grupo avaliou o “see-saw effect” em 150 estirpes de MRSA com susceptibilidades variáveis. Adicionalmente, foram usados 4 pares (parental e mutante) de estirpes isogénicas, em ensaios “time-kill”, para determinar se a resposta à ceftarolina se alterava significativamente, caso estivéssemos na presença de susceptibilidades variáveis a glico ou lipopeptídeos. Eis alguns dos pontos cruciais nas suas conclusões:

- À medida que a CIM para a vancomicina aumenta, observa-se uma CIM linearmente crescente para a daptomicina e para a teicoplanina, o que é de esperar por serem da mesma classe; esta correlação positiva é bastante mais pronunciada para os dois antibióticos glicopeptídicos mencionados, embora para a daptomicina seja apenas ligeiramente menos pronunciada;
- A CIM para a ceftarolina decresceu à medida que a CIM para a vancomicina, teicoplanina e daptomicina aumentou;
- Nos ensaios “time-kill”, verificou-se que a ceftarolina é mais activa contra estirpes de susceptibilidade aos glico ou lipopeptídeos reduzida. Apesar disso, verificou-se que a CIM para a ceftarolina manteve-se aproximadamente constante entre as estirpes isogénicas com diferentes susceptibilidades aos glicopeptídeos e lipopeptídeos.

O primeiro caso clínico que descreveu este efeito data de 1999 e é referente a um doente de 79 anos a fazer hemodiálise com uma bacteriemia por MRSA, em que as hemoculturas iniciais revelaram uma CIM de 3 mg/L e 2 mg/L para a oxacilina e vancomicina, respectivamente. Depois de exposição continuada à vancomicina e concentrações séricas de vancomicina sub-terapêuticas documentadas, a CIM para a vancomicina aumentou para 8 mg/L, ao passo que a CIM para a oxacilina diminuiu para 0,8 mg/L. De forma semelhante, foi descrito em 2003 um segundo caso clínico num doente com endocardite infecciosa por MRSA, em que, depois de um curso prolongado de antibioterapia com vancomicina, a CIM para a mesma aumentou de 1 para 8 mg/L, enquanto a CIM para a oxacilina diminuiu de 100 para 0,75 mg/L. [3]

Apesar de a terapêutica de eleição para a bacteriemia ser, hoje em dia, a vancomicina, permanece em discussão o tratamento óptimo aquando da falência terapêutica da vancomicina, sendo um dos aspectos a ter em conta a possível resistência cruzada à daptomicina. A ceftarolina não só permanece activa, como mostra actividade aumentada, secundariamente a uma falência terapêutica da vancomicina, devido ao “see-saw effect”. Sendo que a ceftarolina não está envolvido no fenómeno de resistência cruzada com a vancomicina, pode constituir uma válida terapêutica de resgate em bacteriemia por MRSA. [24]

4. A resistência a linezolid

Linezolid, um antibiótico sintético de amplo espectro, geralmente bacteriostático, da classe das oxazolidinonas, tanto em formulação oral como parentérica, é uma das opções terapêuticas a ter em conta nas infecções por MRSA, principalmente IPTMs complicadas, osteomielite ou pneumonia. Inibe selectivamente a síntese proteica bacteriana através de um mecanismo de acção singular: liga-se ao ribossoma bacteriano na região 23S da subunidade 50S e impede a formação de um complexo de iniciação 70S funcional, essencial para o processo de transcrição.

Apesar de ter sido aprovado para uso clínico pela FDA em 2000, surgiu em 2001 o primeiro caso reportado de uma estirpe resistente a linezolid, nos E.U.A., num doente que tinha efectuado antibioterapia com linezolid durante 1 mês para uma peritonite associada a diálise. A partir daí, imensos casos têm sido reportados na América, na Europa e na Ásia.

Segundo dados dos E.U.A. e estudos de vigilância global, 1% dos *S. aureus* são resistentes a linezolid; no entanto, surtos multifocais de *S. aureus* resistente a linezolid (LRSA) têm sido reportados, tendo adicionalmente de ser prestada atenção ao facto de poder

ocorrer transmissão vertical e horizontal de determinantes da resistência. Ainda não existem muitos dados acerca do tratamento e prognóstico de infecções por LRSA. No entanto, um grupo de trabalho da Grécia fez uma revisão sistemática acerca da epidemiologia, microbiologia e clínica da infecção por LRSA, bem como explicou os mecanismos de resistência a linezolid, entre outros aspectos importantes. Este grupo sabia que, de acordo com os programas de vigilância “Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum” e “USA Linezolid Experience and Accurate Determination of Resistance”, as estirpes de *Staphylococcus* testadas até 2010 eram praticamente todas susceptíveis a linezolid; testou então a resistência a linezolid em *S. aureus*, que se mostrou muito inferior, por exemplo, à de *Staphylococcus* coagulase-negativo, mostrando, este sim, alguma tendência crescente à resistência. Relativamente à distribuição geográfica, este grupo de trabalho analisou os resultados de vários artigos, num total de 22 publicações referentes a LRSA; concluíram que a maioria das estirpes LRSA foi isolada de doentes da América do Norte e da Europa, mais concretamente:

- América do Norte: 46.2% (30/65);
- Europa: 30.8% (20/65);
- Ásia: 20,0% (13/65);
- América do Sul: 3.1% (2/65).

Através do mapeamento apresentado na figura 9, podem ser analisados com mais detalhe os países nos quais houve registo de LRSA.

Nesta análise, percebeu-se também alguma evidência de proliferação clonal de LRSA, quer no mesmo ambiente de cuidados de saúde, quer entre diferentes ambientes de cuidados de saúde, nomeadamente em 3 ocasiões: 2 em Espanha, com envolvimento de um único hospital em cada surto e 12 e 15 doentes em cada um e 1 no Japão, com envolvimento de 7 doentes em 6 hospitais diferentes.

Relativamente aos mecanismos de resistência, há sensivelmente 3 descritos:

- a) mutações no local de ligação do linezolid ao 23S rRNA;
- b) proteínas ribossomais L3 e/ou L4 do centro de translocação peptídeo do ribossoma;
- c) aquisição do gene plasmídico *cfr*, que codifica uma rRNA metiltransferase.

Conforme podemos constatar pelo esquema apresentado na figura 10, foram analisadas estirpes de LRSA quanto aos mecanismos de resistência em 63 ocasiões. Nestas, foi sempre pesquisada a presença de a), mais concretamente a mutação G2576T, ao passo que apenas em 52.4% e 7.9% dos casos foi pesquisada a presença de c) e b), respectivamente. Os resultados encontram-se espelhados na figura referida, com destaque para o mecanismo a),

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO

o mais estudado e também o mais prevalente. Em qualquer dos casos, a pesquisa foi efectuada posteriormente a um ciclo de antibioterapia com linezolid.

Este grupo de trabalho analisou ainda artigos de pesquisadores que usaram métodos de determinação da susceptibilidade aos antibióticos *in vitro* para avaliar a susceptibilidade a diferentes antibióticos em estirpes LRSA, sintetizando esta informação na tabela IV. [6]

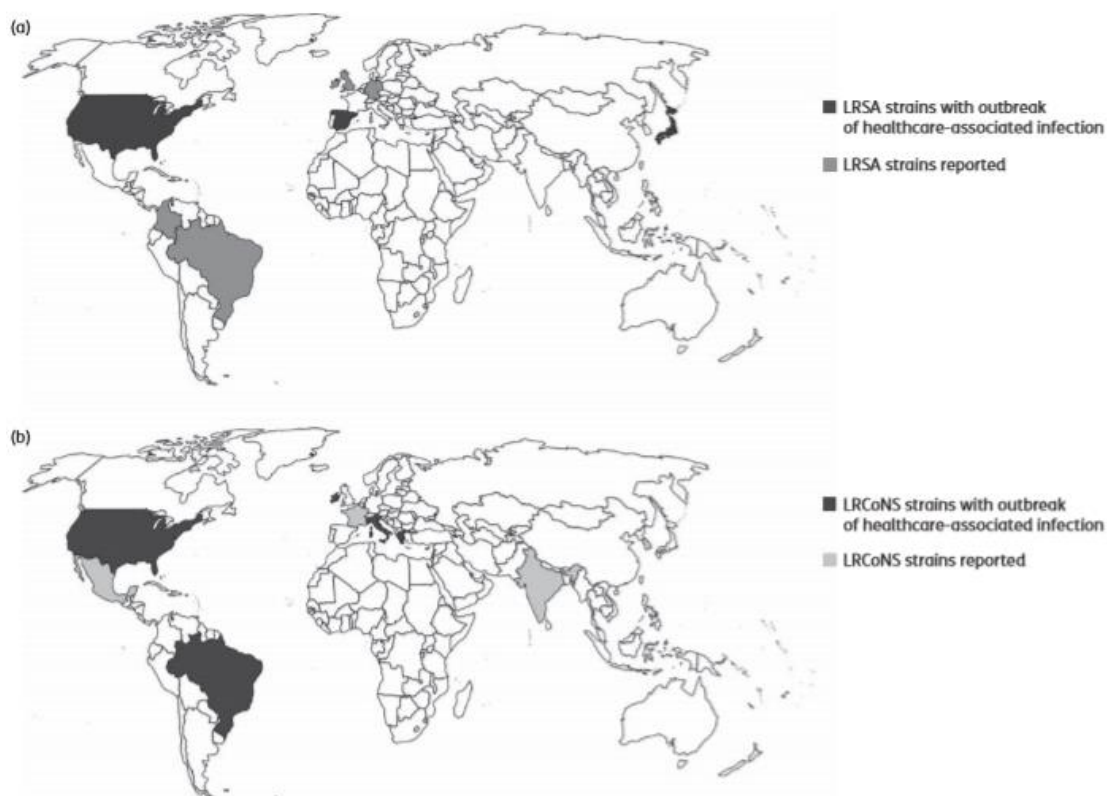


Figura 9: Distribuição da resistência a linezolid em *S. aureus* e CoNS; a) LRSA já reportado na América do Norte (E.U.A.), América do Sul (Brasil, Colômbia), Europa (Espanha), Reino Unido, Alemanha e Irlanda) e na Ásia (Coreia e Japão); b) LRCoNS já reportado na América do Norte (E.U.A., México), América do Sul (Brasil), Europa (Grécia, Espanha, Itália, França, Irlanda) e Ásia (Índia). Retirada de [6]

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO

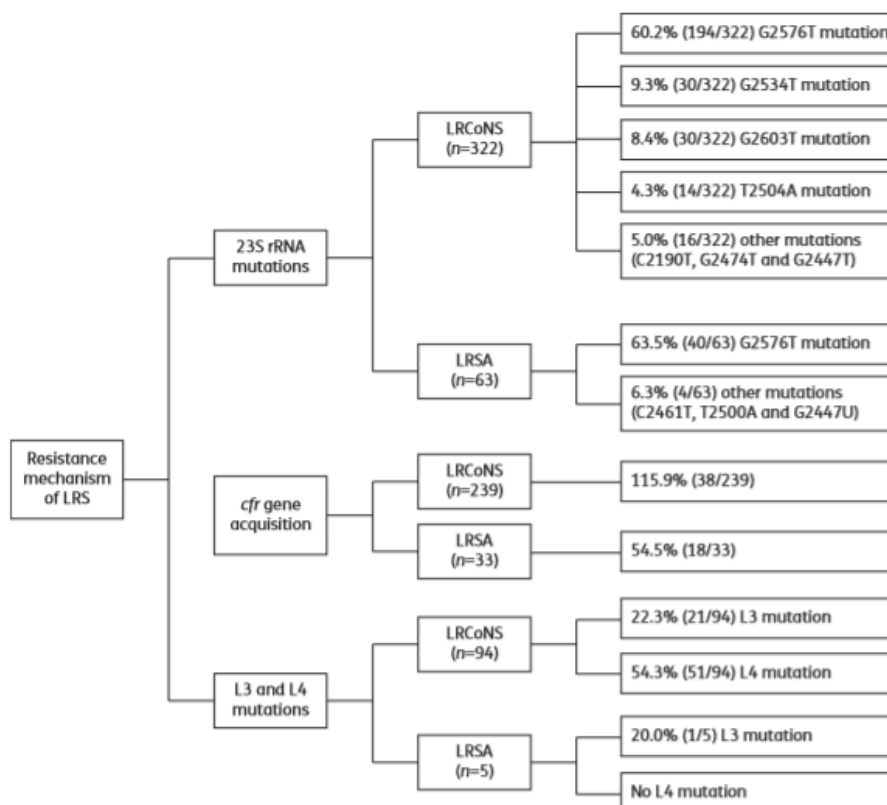


Figura 10: Mecanismos de resistência a linezolide em *S. aureus* e CoNS. É mostrada a percentagem de estirpes que são portadoras de determinado mecanismo de resistência entre as estirpes isoladas. Retirada de [6]

Tabela IV: Sumário das susceptibilidades antibióticas em LRSA. Retirada de [6]

Antimicrobial	% Susceptible (number tested)	
	LRSA	LRCoNS
Oxacillin	0.0 (17)	0.0 (94)
Erythromycin	15.0 (20)	25.0 (88)
Clindamycin	4.8 (21)	1.4 (71)
Tetracycline	ND	10.7 (56)
Minocycline	0.0 (11)	ND
Tigecycline	100.0 (15)	100.0 (80)
Amikacin	100.0 (12)	18.2 (11)
Gentamicin	10.5 (19)	5.3 (57)
Tobramycin	ND	0.0 (46)
Ciprofloxacin	11.8 (17)	4.3 (69)
Levofloxacin	ND	0.0 (30)
Trimethoprim/sulfamethoxazole	70.6 (17)	ND
Rifampicin	40.0 (5)	58.7 (46)
Quinupristin/dalfopristin	100.0 (4)	91.2 (57)
Vancomycin	100.0 (33)	99.5 (191)
Teicoplanin	100.0 (33)	70.9 (141)
Daptomycin	100.0 (18)	100.0 (176)

ND, no data.

5. A resistência à daptomicina

A daptomicina, um antibiótico lipopeptídico cíclico, tem sido usada de forma crescente no tratamento das infecções por *S. aureus*. Possui um mecanismo de acção único: liga-se às membranas celulares bacterianas, com rápida despolarização da membrana em razão do efluxo de K^+ e inibição associada das sínteses de DNA, RNA e síntese proteica; esta actividade bactericida concentração-dependente resulta em rápida morte celular. Adicionalmente, sabe-se que a sua actividade é dependente da presença de níveis fisiológicos de iões de cálcio livres (50 mg/l), que induzem mudanças conformacionais na daptomicina, facilitando assim a oligomerização e inserção na membrana, possivelmente por aumentar a exposição de locais hidrofóbicos na molécula. De facto, a daptomicina é uma molécula aniónica, e, como tal, há também evidências de que os iões de cálcio permitam à daptomicina superar a repulsão entre a sua carga e a carga das cabeças hidrofílicas dos fosfolípidos da membrana. Foi aprovada nos E.U.A. para tratamento de IPTMs complicadas por bactérias Gram-positivas e bacteriémia por *S. aureus* em 2003 e 2006, respectivamente. No entanto, foram já reportados casos de falência terapêutica, embora esporádicos. A resistência deve-se a mutações pontuais em genes envolvidos na biossíntese de fosfolípidos, particularmente o gene *mprF*, que codifica a lisilfosfatidilglicerol (L-PG) sintetase, o gene *cls2*, que codifica a cardiolipina sintetase e o gene *pgsA*, que codifica a CDP-diacilglicerol-glicerol-3-fosfato-3-fosfatidiltransferase. Estas mutações levam a alterações na composição da membrana fosfolipídica, o que afecta a carga membranar, causando electro-repulsão da daptomicina complexada com cálcio; este fenómeno pode também constituir, de forma directa, um obstáculo à ligação da daptomicina livre. É também interessante constatar que, quando a daptomicina se encontra complexada com cálcio, comporta-se de forma semelhante a péptidos catiónicos antimicrobianos, e, como tal, mutações genéticas associadas à resistência à daptomicina, podem simultaneamente conferir resistência à resposta imunitária inata do hospedeiro. Outros genes associados a susceptibilidade reduzida à daptomicina podem também interferir nas interacções entre *S. aureus* e o hospedeiro, particularmente o gene *Walk*, que codifica o sensor histidina cinase *Walk*; é um gene que regula não só a homeostasia celular, mas também alguns genes implicados na virulência de *S. aureus*.

A resistência à daptomicina tem sido mais comumente associada a mutações com ganho de função do gene *mprF*; neste caso, ocorre uma produção aumentada de L-PG (molécula catiónica), com translocação para a camada externa da membrana, com consequente redução da rede de cargas negativas da membrana. Isto não só confere resistência à daptomicina, como também aos péptidos antimicrobianos catiónicos. Assim, não é surpreendente que não ocorra uma diminuição da virulência em estirpes com mutação no gene *mprF* (por exemplo: a mutação CB1618-d6 em *mprF* T345A); já uma deleção no mesmo

gene (por exemplo: a deleção CB1118 Δ *mprF*), pode originar uma estirpe hipersusceptível à daptomicina e também menos virulenta, por ser também hipersusceptível aos péptidos antimicrobianos. Esta informação reveste-se de um potencial enorme, tornando o gene *mprF* um alvo atractivo, uma vez que a inibição da proteína produzida pode tornar *S. aureus* simultaneamente susceptível aos antimicrobianos e ao sistema imunitário inato.

Curiosamente, certas estirpes de *S. aureus* não-susceptíveis à daptomicina estão associadas a uma menor virulência. Isto deve-se ao facto de alguns tipos de resistência à daptomicina se associarem a mutações em genes que também estão implicados na patogénese de *S. aureus*. Através de estirpes expostas a daptomicina em laboratório, foi demonstrada uma relação entre valores crescentes de CIM para a daptomicina e virulência reduzida num modelo de *Galleria mellonella* infectado, no caso de mutações pontuais nos genes *walk* e *rpoC*; estes originam reduções cumulativas da virulência e, simultaneamente, aumentos na CIM para a daptomicina. Estes resultados foram validados através da confirmação de uma virulência atenuada de estirpes isoladas de modelos laboratoriais de septicémia murinos. Pelo contrário, mutações pontuais no gene *mprF* não estão associadas a uma diminuição da virulência (no entanto, conforme exposto acima, apesar de se pensar que, devido à maior resistência aos péptidos antimicrobianos, ocorreria um aumento na virulência, isto não foi demonstrado); já deleções no gene *mprF* originam uma atenuação na virulência e uma hiper-susceptibilidade à daptomicina.

Por fim, o grupo envolvido demonstrou ainda uma reduzida virulência de estirpes resistentes à daptomicina obtidas de isolamento da prática clínica, relativamente aos seus progenitores isogénicos susceptíveis à daptomicina. Foi, contudo, intrigante constatar que as estirpes resistentes à daptomicina isoladas da prática clínica, apesar da menor severidade da infecção associada à menor virulência, revelaram maior persistência *in vivo*. [25, 26, 27]

C. MRSA de origem comunitária

1. Epidemiologia e manifestações de doença

Os primeiros casos documentados de CA-MRSA ocorreram na região centro-oeste dos Estados Unidos da América (E.U.A.) entre 1997 e 1999, em crianças. Estas infecções, que se revelaram casos fatais de sépsis e pneumonia severa, foram causadas pela estirpe MW2. Apesar de os E.U.A. terem vivenciado a mais pronunciada epidemia de infecção por CA-MRSA, trata-se de um problema à escala global. De facto, as estirpes de CA-MRSA derivam de diferentes linhagens, sendo que certas linhagens são predominantes em determinados países. Como exemplo disso, estirpes ST80 são comuns na Europa, ao passo que estirpes

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO

ST30 são comuns na Australásia. A figura 11 pretende demonstrar a prevalência da infecção por CA-MRSA por continentes e países, de acordo com um estudo de coorte observacional multicêntrico internacional realizado por um grupo de pesquisadores de vários países; estes autores juntaram dados recolhidos de vários hospitais do mundo relativamente a todos os doentes adultos admitidos no hospital com pneumonia, com testes microbiológicos realizados nas 24 horas seguintes à admissão, durante 4 dias seleccionados aleatoriamente durante os meses de Março, Abril, Maio e Junho de 2015. Já a figura 12 pretende demonstrar um possível modelo de disseminação das estirpes de CA-MRSA discriminadas. [12, 28, 29]

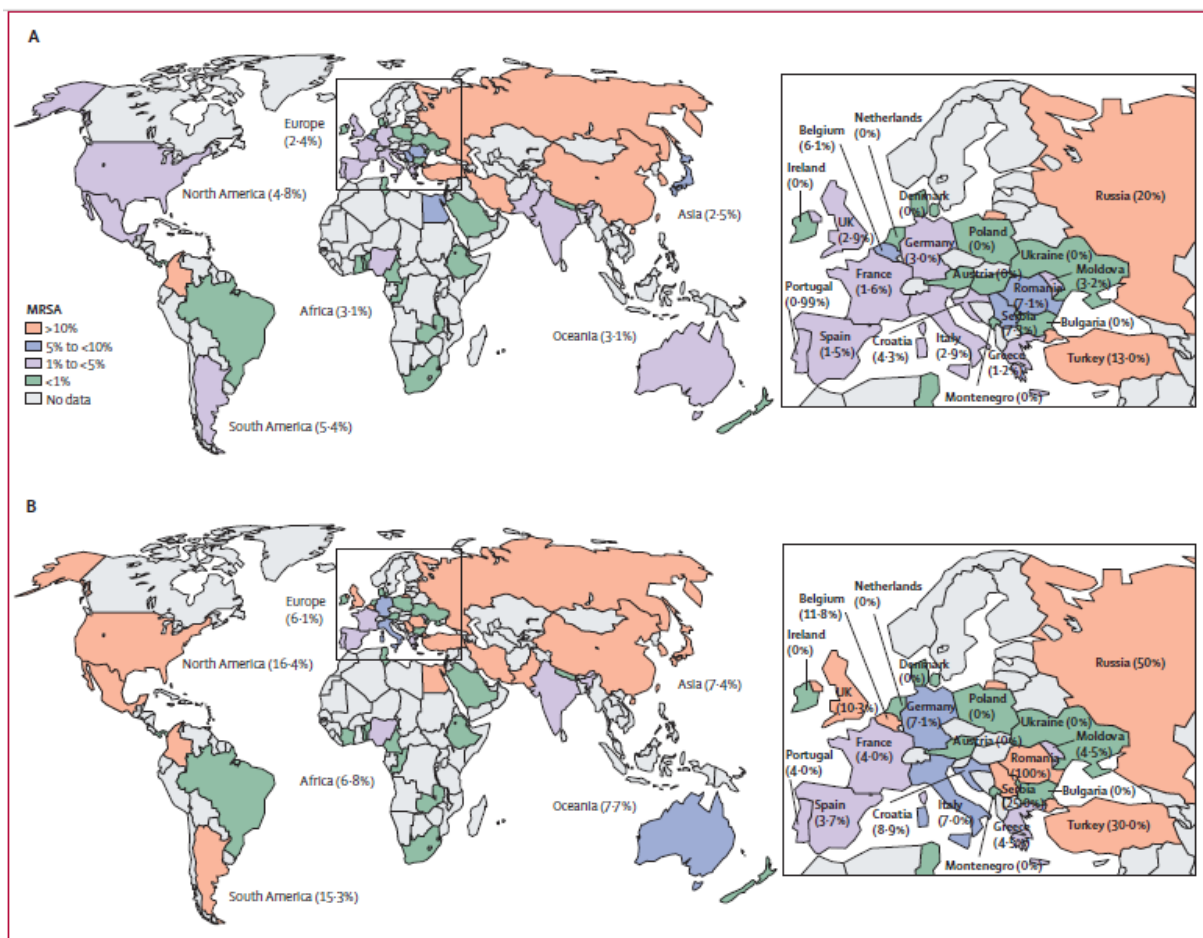
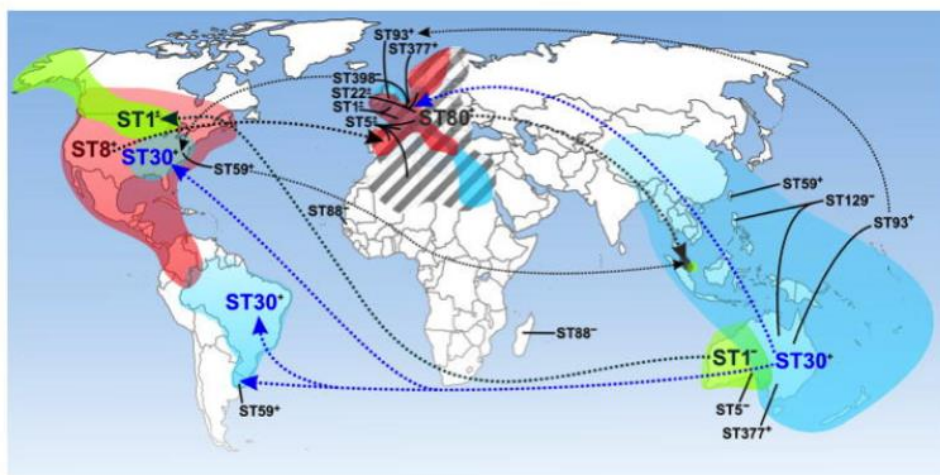


Figura 11: Prevalência da infecção por CA-MRSA por continentes e países, em 2015, na totalidade dos participantes no estudo coorte (A) e nos participantes no estudo coorte com culturas positivas (B). A Europa é mostrada em maior detalhe devido ao elevado número de doentes no estudo e devido ao elevado número de países participantes. Retirada de [28].



Dotted lines indicated the possible route of dissemination for the indicated clones. Major CA-MRSA clones are indicated by larger font and color. Colored regions are an estimate of the area in which infections have been reported for the indicated clone (not all are shown). ST1, green; ST8, red; ST30, blue; ST80, gray hatched. +, PVL-positive; -, PVL-negative; ±, the combination of PVL-positive and PVL-negative strains isolated from the region.

Figura 12: Distribuição global de CA-MRSA segundo estirpes discriminadas por sequenciação multilocus e possível modelo de disseminação das estirpes indicadas. Retirada de [12]

A manifestação de doença mais frequentemente associada a CA-MRSA é, sem dúvida, a IPTM, que constituem, pelo menos, 90% das infecções por CA-MRSA; são, quase sempre, moderadamente severas a severas, dolorosas e facilmente tratadas com incisão e drenagem. No entanto, embora raros, têm sido reportados casos dramáticos de IPTM, tal como fascíte necrotizante, por CA-MRSA, ao invés de HA-MRSA. Podem ocorrer, também, infecções osteoarticulares (osteomielite), infecções respiratórias (pneumonia, pneumonia com sépsis) e infecções do trato urinário; dependendo da fonte bibliográfica, cada uma destas infecções constitui menos de 1-4% de todas as infecções por CA-MRSA. [29]

2. Resistência a antibióticos:

Quanto à resistência a antibióticos, há três grandes diferenças que distinguem as estirpes de CA-MRSA das estirpes de HA-MRSA: [29]

- Diferentes elementos SCCmec, que, conforme explicitado acima, correspondem a EGMs que codificam genes de resistência à meticilina. Elementos SCCmec tradicionais e encontrados normalmente no HA-MRSA correspondem a SCCmec dos tipos I, II e III; pelo contrário, SCCmec dos tipos IV e V são encontrados no CA-MRSA, sendo de menor tamanho e com capacidade para conferir resistência apenas a β -lactâmicos.

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO

- Estirpes de CA-MRSA são comumente susceptíveis à maioria dos antibióticos que não β -lactâmicos ou metilina, enquanto estirpes de HA-MRSA são frequentemente multirresistentes. Têm ocorrido notificações de casos de CA-MRSA multirresistentes, como foi o exemplo de um clone USA300 que causou um surto de CA-MRSA multirresistente; tratou-se de um clone que acumulou resistência à mupirocina e à clindamicina, sendo que a maior parte das amostras isoladas eram também resistentes à tetraciclina. Clones USA300 não-multirresistentes são normalmente resistentes apenas à eritromicina e à ciprofloxacina, para além da metilina e outros β -lactâmicos. Felizmente, CA-MRSA multirresistente constitui ainda uma raridade.
- A CIM de HA-MRSA é frequentemente maior do que a CIM de CA-MRSA. Como exemplo disso: a estirpe MRSA252 (USA200, EMRSA-16), uma estirpe HA-MRSA típica do Reino Unido, tem uma CIM 50 vezes superior à CIM da estirpe LAC, uma estirpe de CA-MRSA USA300 isolada dos prisioneiros em Los Angeles, frequentemente usada em estudos de laboratório.

IV. Discussão e Conclusões

MRSA deve ser considerado uma temática prioritária a nível da saúde pública. *S. aureus* é uma bactéria que pode ser responsável por doenças relativamente frequentes e severas; estirpes MRSA são particularmente perigosas pelo facto de provocarem resistência a antibióticos usados comumente na prática clínica e pela sua forte e rápida disseminação a nível global. De facto, ao longo dos tempos, diversos mecanismos de resistência foram descritos, tais como mutações em genes codificadores de proteínas-alvo, aquisição e acumulação de genes que conferem resistências, entre outros variadíssimos mecanismos. As infecções por MRSA são claramente um problema crescente e o custo para os sistemas de saúde são desconcertantes, com estimativas de cerca de 3,2 - 4,2 biliões de dólares a serem gastos anualmente nos E.U.A. devido a MRSA. [30]

Um conhecimento mais aprofundado acerca dos mecanismos genéticos e bioquímicos da patogenicidade de *S. aureus* poderá contribuir para melhorar estratégias de prevenção e tratamento. Práticas de controlo da infecção são fundamentais para travar a disseminação de MRSA, o que conseqüentemente será eficaz para travar a disseminação de *S. aureus* resistente a vancomicina e a outros antibióticos. Apesar de existir uma discussão acesa acerca da rentabilidade da investigação de novos antibióticos por parte das companhias farmacêuticas, a investigação genética microbiana e o desenvolvimento de novos antibióticos ou outros agentes antimicrobianos revelar-se-ia extremamente útil. Alguns aspectos como o crescimento da resistência antimicrobiana, o uso excessivo de antibacterianos e o impasse no investimento no desenvolvimento de novos antibacterianos põem em evidência a obrigação de melhorar a consciencialização e repensar respostas existentes; entrar numa nova era “pré-antibiótica” seria desastroso. [2]

Para se realizar uma boa abordagem terapêutica a uma infecção por MRSA, é necessário ter em conta variadíssimos factores, nomeadamente local de infecção, padrão de resistências local, antibióticos disponíveis, entre outros aspectos que podem marcar a diferença quando bem analisados e introduzidos no algoritmo do pensamento médico. Como exemplo deste raciocínio, não é exequível usar um antibiótico cuja CIM para MRSA seja alta, tal como não seria eficaz usar na pneumonia uma arma terapêutica com má penetração pulmonar, ainda que eficaz *in vitro*.

É sempre necessário ter em conta que certas resistências aqui descritas podem encontrar-se sub-estimadas, com base na dificuldade de interpretação laboratorial de resultados de CIM e disco-difusão. Os resultados reportados podem ter sido influenciados pelo viés de publicação, bem como por outros tipos de viés. Por outro lado, a proliferação clonal de estirpes

com elevada resistência pode sobrestimar a prevalência de infecções por estirpes resistentes nos cuidados de saúde.

Mais estudos devem ser feitos no sentido de escrutinar prevalências de MRSA, hVISA, VISA e VRSA, sistematicamente, de forma a, eventualmente a curto-médio prazo, alterar o paradigma da antibioterapia, de forma a ter em conta o tipo de amostra biológica infectada, a zona do globo implicada, entre outras variáveis que possam aumentar a eficácia do tratamento. Outras variáveis poderão ser exploradas, de forma a aumentar a abrangência de factores a considerar no tratamento. Todas estas cautelas são necessárias devido ao facto de haver alguns indícios que nos alertam para o facto de, daqui a alguns anos, a vancomicina poder não constituir a solução terapêutica ideal em tantos casos como aqueles em que actualmente constitui.

Relativamente aos antibióticos β -lactâmicos, a resistência a estes constitui a resistência mais remotamente conhecida e estudada. A solução terapêutica para infecções por estirpes resistentes foi encontrada com a introdução dos antibióticos glicopeptídicos, como foi o caso da vancomicina. No entanto, o surgimento de estirpes com susceptibilidade reduzida a esta não tardou. Assim, surgiram estirpes VRSA, cuja resistência se deve, na sua grande maioria, ao operão *vanA*, embora ainda não se conheça, na totalidade, o papel de todos os seus genes constituintes. Mais incertos ainda, visto não se encontrarem ainda compreendidos na íntegra, são os mecanismos moleculares que contribuem para o surgimento de estirpes VISA ou hVISA; percebê-los com maior nível de conhecimento seria uma peça-chave para o seu controlo. De facto, o preocupante aumento da prevalência de hVISA/VISA constitui uma ameaça perigosa, na medida em que, muitas das vezes, são estes fenótipos que estão na génese da falência terapêutica da vancomicina. Apesar de todas estas evidências, o real impacto clínico é muito difícil de medir, sendo o principal aspecto que contribui para essa dificuldade a lacuna de estudos prospectivos comparativos que relacionem, definitivamente, resistência de baixo nível em *S. aureus* e ineficácia da terapêutica com vancomicina com consequentes más perspectivas clínicas. Há também alguma dificuldade em detectar hVISA/VISA com os “breakpoints” dos testes de susceptibilidade antibiótica internacionais; se realmente ocorrer essa detecção, não existe ainda um tratamento optimizado consensual, apenas algumas estratégias que visam contornar a falência terapêutica da vancomicina, quer seja esta previsível ou efectiva. [5,22]

O fenómeno “see-saw effect” não deve ser desvalorizado. Este aspecto pode constituir uma nova estratégia, relançando novas expectativas relativamente ao uso dos antibióticos β -lactâmicos mais antigos, mas também alavancando o uso do β -lactâmico anti-MRSA ceftarolina. Este fenómeno pode ainda abrir a porta ao uso de terapêutica combinada: um

glico ou lipopeptídeo e um β -lactâmico. De facto, é possível que, na presença de um β -lactâmico antiestafilocócico, a afinidade da daptomicina aumente, originando despolarização aumentada, apesar dos mencionados aumentos da CIM. Apesar de existir evidência deste efeito *in vitro* e *in vivo*, há ainda certas insuficiências nos estudos efectuados, tal como eventual número reduzido de estirpes testadas, curvas de “time-kill” com combinações insuficientes de antibióticos, ou mesmo o uso de concentrações fixas de antibióticos para a elaboração destas curvas, pelo que seria bastante produtivo o uso de modelos de farmacocinética com dosagem múltipla para melhor avaliar o real impacto deste fenómeno. [3]

No que concerne a linezolid, a resistência não se tem mostrado preocupante. Continua fortemente activo contra a maioria dos *Staphylococcus*; aqui, a maior preocupação é relativa a *S. coagulase* negativo, pois é uma espécie que desenvolve resistência muito mais rapidamente, após uma exposição a linezolid. Uma das vantagens importantes de linezolid é que é o único antibiótico anti-MRSA que possui formulação oral, com possível entrada nos esquemas terapêuticos para o domicílio. A resistência a linezolid surge maioritariamente após antibioterapia prolongada com este agente. No entanto, a relação entre a compliance da antibioterapia com linezolid e a resistência ao mesmo necessita de ser melhor avaliada; para além disso, pode surgir em doentes não previamente tratados com linezolid. A incidência do gene *cfr* em estirpes LRSA mostrou-se elevada (40%), o que pode sugerir que a transferência genética horizontal pode ser comum e que estas estirpes podem funcionar como reservatórios para a resistência, com proliferação clonal importante. Pode também dar-se a transferência de *cfr* de outras espécies estafilocócicas para *S. aureus*. As opções terapêuticas para uma estirpe LRSA são limitadas, mas vancomicina, daptomicina e tigeciclina continuam universalmente eficazes. Idealmente, deveriam ser feitos testes de susceptibilidade previamente ao uso de linezolid; adicionalmente, um uso criterioso, a identificação precisa da resistência e a aplicação de medidas rigorosas de controlo da infecção são essenciais para a preservação de linezolid como um agente terapêutico eficaz. Estudos adicionais devem ser feitos para melhor entender o impacto das infecções por LRSA, de forma a otimizar o tratamento. [6] Também um melhor entendimento da epidemiologia e mecanismos de resistência seriam importantes.

Relativamente à daptomicina, a resistência a esta tem-se mostrado esporádica, dada a sua relativamente recente introdução na prática clínica. Constitui um agente extremamente interessante e promissor, dada a complexidade de mecanismos moleculares envolvidos na resistência a este agente. Veja-se o exemplo de mutações que, simultaneamente a conferirem resistência a este agente, diminuem a virulência da bactéria possuidora dessa mutação; outro

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO

exemplo é o de genes que conferem resistência e que influenciam a resposta imunitária inata do hospedeiro.

MRSA já não é uma espécie dogmaticamente associada exclusivamente aos cuidados de saúde; é também uma espécie que surge em infecções adquiridas na comunidade. A epidemiologia, mecanismos de resistência, manifestações de doença e outros aspectos, diferem relativamente ao HA-MRSA. É uma espécie emergente. É crucial ter em conta que o impacto de um único caso num hospital pode ser grande na zona metropolitana envolvente e mesmo em hospitais da mesma área ou de áreas perto. Assim, os hospitais não devem ser considerados “ilhas”, mas sim parte de um sistema interconectado complexo, com participação de várias unidades de saúde, lares, domicílios, entre outras entidades ou instituições, tal como pretende demonstrar a figura 13. Quando ocorre um caso de infecção por MRSA, os hospitais devem considerar limitar ao máximo a transferência de doentes, podendo também ser benéfico a partilha de procedimentos de controlo da infecção entre hospitais; visto que os casos de infecção por MRSA podem demorar algum tempo a manifestar-se, os hospitais devem manter níveis de vigilância e controlo elevados relativamente àquela; também todo o staff hospitalar deve estar ciente dos acontecimentos dos hospitais e comunidades próximas. De facto, manter um determinado surto sob controlo pode necessitar dos esforços de vários hospitais e organizações. É essencial que o staff hospitalar e as entidades de saúde pública trabalhem conjuntamente, assim que se verifica um caso de infecção por MRSA, com serenidade, equilíbrio e perseverança, de modo a conseguir controlar o surto e reduzir as taxas de infecção. [30]

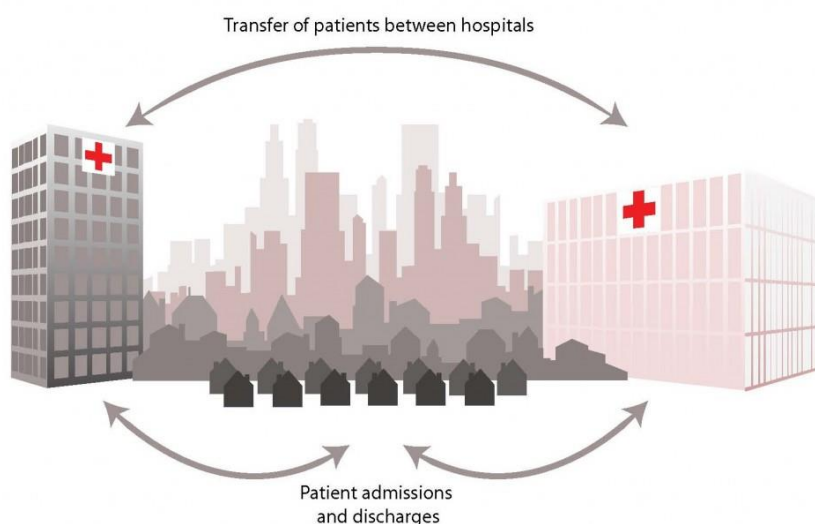


Figura 13: Sistema interconectado complexo de “circulação” de MRSA entre unidades de saúde e a comunidade. Retirada de [30]

A. Perspectivas futuras

Uma das abordagens possíveis para contornar o dilema relativo à resistência aos antibióticos pode passar por procurar novos alvos terapêuticos; outra pode passar pela descoberta de agentes que possam reduzir ou moderar a resistência a um antibiótico já existente. As investigações levaram já à descoberta de novas proteínas envolvidas na síntese da parede celular, que poderão actuar como alvos e de compostos que modulam a resistência à metilina nas estirpes de MRSA; também a imunização activa e outras estratégias não-antibióticas podem ser a chave do sucesso futuro. [4]

De facto, actualmente, a imunoterapia está sob grande interesse, embora seja ainda uma temática bastante controversa que, até agora, fracassou nas tentativas efectuadas para promover imunização activa. A imunoterapia passiva não-específica já demonstrou utilidade no controlo dos efeitos de exotoxinas de *S. aureus*, de que é exemplo a leucocidina de Pantone-Valentine, responsável por formas agressivas de infecção; assim, algo preconizado hoje em dia é a combinação de altas doses de imunoglobulinas humanas não-específicas com um antibiótico capaz de regular negativamente a sua produção (clindamicina, rifampicina ou linezolid). A biotecnologia já criou também anticorpos monoclonais humanos altamente específicos contra a toxina α , com eficácia contra MSSA e MRSA, tanto para efeitos profilácticos como para tratamento adjuvante, que se encontram ainda sob investigação em ensaios clínicos. [22]

Relativamente ao operão *vanA*, seria altamente vantajoso apurar com maior grau de certeza o papel, por exemplo, do gene *vanZ*.

Existe um conjunto de agentes produzidos por algumas espécies microbianas (embora não exclusivamente, visto ser um fenómeno encontrado em várias classes de seres vivos), como fazendo parte da sua resposta imunitária inata: os péptidos antimicrobianos. Constituem péptidos de largo espectro com acção antimicrobiana e que demonstram potencial como novos agentes terapêuticos. No entanto, é extremamente curioso constatar que já há algumas resistências registadas a estes péptidos, apesar de a sua exploração e descoberta de novos péptidos possam constituir uma futura arma com extrema utilidade. [31]

Também o combate aos biofilmes formados por *Staphylococcus aureus* pode ser uma arma com potencial eficácia, em condições muito específicas, numa abordagem antimicrobiana diferente. [32]

V. Referências bibliográficas

1. Cabrita C. Antibióticos: excesso de uso reduz eficácia. *Teste Saúde*. 2015; 118: 34-7.
2. Pereira IA. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Coimbra: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. 2013
3. Barber KE, Ireland CE, Bukavyn N, Rybak MJ. Observation of “Seesaw Effect” with Vancomycin, Teicoplanin, Daptomycin and Ceftaroline in 150 Unique MRSA Strains. *Infect Dis Ther*. 2014; 3:35–43.
4. Stapleton PD, Taylor PW. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: mechanisms and modulation. *Sci Prog*. 2002; 85(1):57–72.
5. McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale J Biol Med*. 2017; 90:269-81.
6. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68: 4–11.
7. Lima MF, Borges MA, Parente RS, Júnior RC, Oliveira ME. *Staphylococcus aureus* e as infecções hospitalares - revisão de literatura. *Uningá Review*. 2015;21(1): 32-9.
8. ITIS Report. *Staphylococcus aureus*. [document on the Internet]. Integrated Taxonomic Information System. 2012. [cited 2018 Mar 30]. Available from: https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=369#null
9. Romaniuk JAH, Cegelski L. Bacterial cell wall composition and the influence of antibiotics by cell-wall and whole-cell NMR. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015; 370: 20150024. doi:10.1098/rstb.2015.0024
10. Kong EF, Johnson JK, Jabra-Rizk MA. Community-Associated Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*: An Enemy amidst us. *PLoS Pathog*. 2016; 12(10): e1005837. doi:10.1371/journal.ppat.1005837
11. Siddiqui AH, Koirala J. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [e-book]. Updated 2018 Oct 9. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [cited 2018 Oct 22]. Available from: StatPearls Publishing electronic collection.
12. Dach EV. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) : Prevention and fight against this pathogen. PhD [dissertation] Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay. 2017.

13. Kang CI, Song JH. Antimicrobial Resistance in Asia: Current Epidemiology and Clinical Implications. *Infect Chemother*. 2013; 45(1):22-31
14. Emilda JV, Jyoti K, Shenoy MS, Vidyalakshmi K, Bhat KG. Comparison of Community - Associated Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) and Healthcare - Associated MRSA (HA-MRSA) Infections in Mangalore, South India. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2016;7(4):2008-13
15. Abcombi Biosciences. *Staphylococcus aureus*. [document on the Internet]. State University of New York at Buffalo. 2017. [cited 2018 Jul 07]. Available from: <https://www.abcombibio.com/Staphylococcus -aureus>
16. El Amin NM, Faidah HS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the western region of Saudi Arabia: prevalence and antibiotic susceptibility pattern. *Ann Saudi Med*. 2012; 32(5): 513-6
17. Boucher H, Miller LG, Razonable RR. Serious Infections Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(Suppl 2): S183-97
18. Johns Hopkins Medicine. *Staphylococcus aureus* [document on the Internet]. unbound MEDICINE. 2016 [cited 2018 Jul 7]. Available from: https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540518/all/Staphylococcus_aureus#3.5
19. Zhang S, Sun X, Chang W, Dai Y, Ma X. Systematic Review and Meta-Analysis of the Epidemiology of Vancomycin-Intermediate and Heterogeneous Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus* Isolates. *PLoS ONE*. 2015; 10(8): e0136082. doi:10.1371/journal.pone.0136082.
20. Khanam S, Haq JA, Shamsuzzaman S, Rahman MM, Mamun KZ. Emergence of Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus* during Hospital Admission at a Tertiary Care Hospital in Bangladesh. *Bangladesh J Infect Dis*. 2016; 3(1): 11-6.
21. Mendem SK, Triveni AG, Shivannavar CT, Gaddad SM. Prevalence of MRSA and VRSA in Kalaburagi region. *Int J Pharm Biol Sci*. 2016; 6(3): 81-85.
22. Paiva JA, Eggimann P. Treatment of severe MRSA infections: current practice and further development. *Intensive Care Med*. 2017; 43:233-6.
23. Jiang JH, Peleg AY. Daptomycin-Nonsusceptible *Staphylococcus aureus*: The Role of Combination Therapy with Daptomycin and Gentamicin. *Genes (Basel)*. 2015; 6: 1256-67.

24. Espedido BA, Jensen SO, van Hal SJ. Ceftaroline fosamil salvage therapy: an option for reduced-vancomycin-susceptible MRSA bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 797–801
25. Cameron DR, Mortin LI, Rubio A, Mylonakis E, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. Impact of daptomycin resistance on *Staphylococcus aureus* virulence. *Virulence.* 2015; 6(2): 127–31.
26. Humphries RM, Pollett S, Sakoulasc G. A Current Perspective on Daptomycin for the Clinical Microbiologist. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26(4): 759-80.
27. Eisenstein BI, Oleson FB Jr, Baltz RH. Daptomycin: From the Mountain to the Clinic, with Essential Help from Francis Tally, MD. *Clin Infect Dis.* 2010; 50 (Suppl 1): S10-5.
28. Aliberti S, Reyes L, Faverio P, Sotgiu G, Dore S, Rodriguez A. et al. Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: 1364-76
29. Otto M. Community-associated MRSA: what makes them special?. *Int J Med Microbiol .* 2013; 303(0): 324–30.
30. MRSAtopic. MRSA outbreak in one hospital can spread to all hospitals [document on the Internet]. *Ondine Biomedical.* 2011. [cited 2018 Aug 14]. Available from: <http://mrsatopic.com/2011/02/mrsa-outbreak-in-one-hospital-can-affect-all-hospitals-in-the-same-area/#more-178>.
31. Ravensdale J, Wong Z, O'Brien F, Gregg K. Efficacy of Antibacterial Peptides Against Peptide-Resistant MRSA Is Restored by Permeabilization of Bacteria Membranes. *Front Microbiol.* 2016; 7:1745. doi: 10.3389/fmicb.2016.01745
32. Fastenberg JH, Hsueh WD, Mustafa A, Akbar NA, Abuzeid WM. Biofilms in chronic rhinosinusitis: Pathophysiology and therapeutic strategies. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 2: 219-29

