

Abordagem Terapêutica nas Infecções por *Staphylococcus aureus* Resistentes à Meticilina

Treatment Approach of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections

Ana Freitas¹, Isabel Marcos¹, Luísa Fontes², Sílvia Martins¹

Autor Correspondente:

Sílvia Martins [silvia.f.martins@jmellosaude.pt]
Rua Mário Botas, 1990-050, Parque das Nações, Lisboa, Portugal

RESUMO

As infeções provocadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina são hoje em dia um problema com grande impacto a nível mundial, que podem levar a internamentos prolongados e a um aumento dos custos associados aos cuidados de saúde. Nesse sentido, este artigo faz uma breve revisão sobre o *Staphylococcus aureus* resistente à metilina e os seus mecanismos de resistência ao longo dos tempos, bem como da terapêutica recomendada para o tratamento das infeções mais encontradas na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacorresistência Bacteriana Múltipla; Infeções Estafilocócicas/tratamento; *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina

ABSTRACT

Infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* are now a problem with great impact worldwide, which can lead to prolonged hospitalization and increased costs associated with health care. Therefore, this article summarizes the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its mechanisms of resistance, as well as the recommended therapy for the treatment of infections most commonly found in clinical practice.

KEYWORDS: Drug Resistance Multiple Bacterial; Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; Staphylococcal Infections/drug therapy

1. Serviços Farmacêuticos - Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. 2. Serviço de Medicina Interna - Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal.

Recebido: 03/10/2016 Aceite: 28/10/2016

INTRODUÇÃO

O *Staphylococcus aureus* é um microrganismo comensal encontrado frequentemente na pele e mucosas dos seres humanos. Pode, no entanto, tornar-se patogénico e causar uma grande variedade de infeções.¹

A incidência de novas infeções por *Staphylococcus aureus*, particularmente pelas estirpes *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina, tem aumentado consideravelmente nos últimos anos por todo o mundo. A crescente resistência aos antibióticos aliada à forte capacidade de colonização e evasão ao sistema imunitário pelo *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), têm contribuído para a sua disseminação não só nos hospitais, mas também na comunidade. A infeção por MRSA está, por isso, associada a elevados índices de morbilidade e mortalidade, representando um elevado custo para os sistemas de saúde.²

CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA DO STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE À METICILINA E SUAS RESISTÊNCIAS

A descoberta da penicilina em 1940 veio mudar o paradigma das infeções, especialmente das infeções provocadas por *Staphylococcus aureus*. Porém, o início da sua utilização culminou também com o aparecimento das

primeiras estirpes resistentes produtoras de β -lactamases, tornando a penicilina ineficaz. No fim da década de 60, mais de 80% das estirpes isoladas apresentavam resistência à penicilina.³⁻⁵

Para dar resposta à situação, surge em 1960 um novo antibiótico, denominado metilina, capaz de resistir à ação das β -lactamases. No entanto, em menos de um ano são também isoladas estirpes resistentes à metilina, conhecidas por *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA), dando origem à expressão multirresistência.⁴⁻⁶

A resistência do MRSA aos antibióticos tem sido desenvolvida por mutações nos seus genes ou pela aquisição de genes de resistência de outras bactérias. A resistência à metilina é conferida pelo gene *mecA*, o qual codifica uma proteína de ligação à penicilina (PPB2a) com baixa afinidade para os antibióticos β -lactâmicos.^{4,5}

Apesar de inicialmente estarem limitadas aos hospitais, as infeções causadas por MRSA começaram também a surgir na comunidade, levando à distinção entre MRSA adquirida no hospital (HA-MRSA) e adquirida na comunidade (CA-MRSA).⁶

Os primeiros relatos de infeções por CA-MRSA ocorreram na década de 90 na Austrália e nos Estados Unidos. A partir de então, a emergência desta nova estirpe

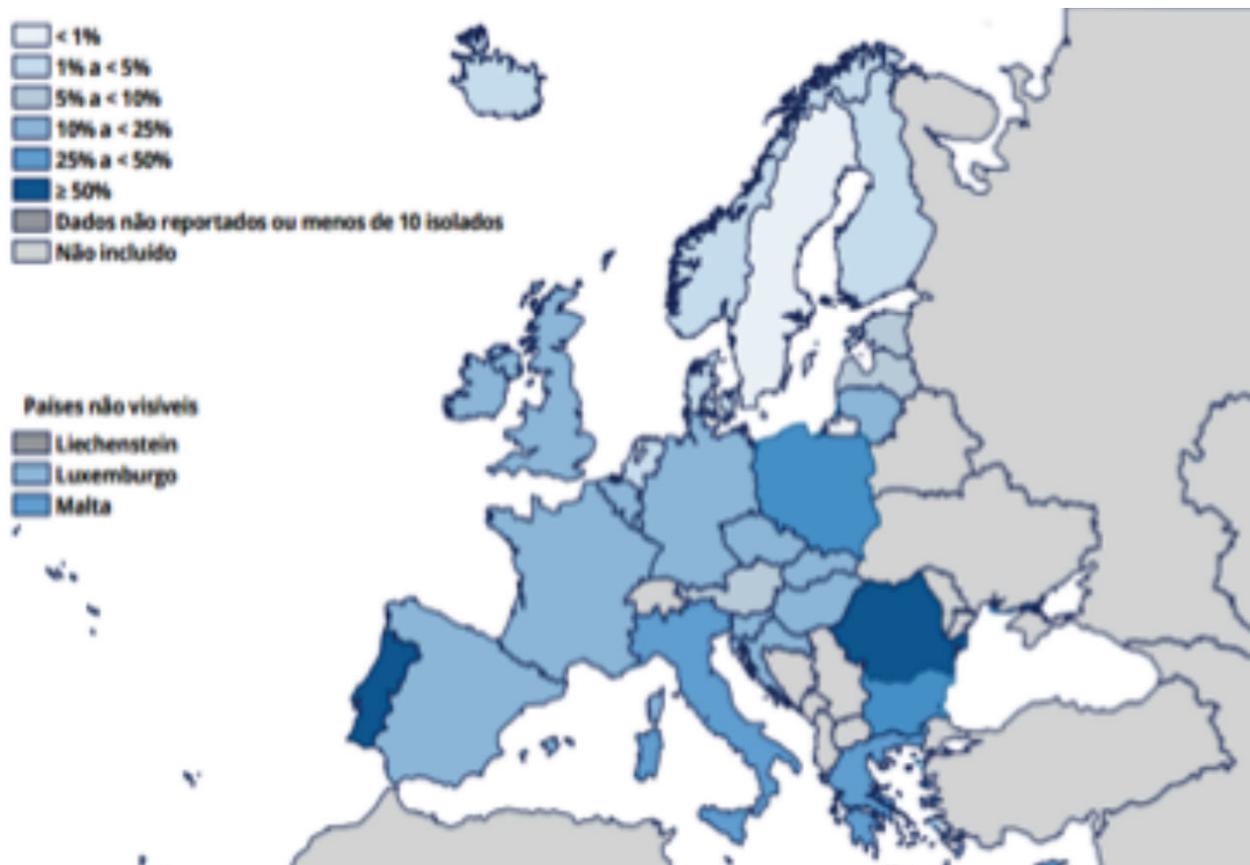


FIGURA 1. Proporção de *Staphylococcus aureus* isolados na Europa, dados referentes a 2012. Adaptado de European Centre for Disease Prevention and Control.

tornou-se numa questão de saúde pública mundial. Ao contrário da estirpe HA-MRSA, a estirpe CA-MRSA não é encontrada em ambientes nosocomiais e surge como resultado de mutações nas bactérias *Staphylococcus aureus* sensíveis à metilina (MSSA) presentes na comunidade. As principais diferenças entre estas duas estirpes residem nas suas manifestações clínicas e no perfil de resistência aos antibióticos. A estirpe CA-MRSA está geralmente associada a infeções da pele e tecidos moles, e caracteriza-se por uma maior sensibilidade a antibióticos não β -lactâmicos, tais como clindamicina, gentamicina, trimetoprim-sulfametoxazol e vancomicina.¹⁻⁴

Segundo as estatísticas do European Centre for Disease Prevention and Control, Portugal apresenta um dos níveis mais elevados de isolados MRSA da Europa. A taxa de resistência foi crescente até 2011, ano em que atingiu o seu valor máximo, 54,6%. A partir de 2012 verificou-se uma melhoria da percentagem, fixando-se em 47,4% em 2014 (dados disponíveis mais recentes, Fig. 1).^{7,8}

Perante um quadro de diagnóstico de uma infeção por MRSA, é necessário a instituição de terapêutica antibiótica, que consoante os resultados laboratoriais, pode posteriormente ser adaptada. Nesta revisão da literatura irá ser abordado de seguida, a antibioterapia recomendada para as infeções mais encontradas pelos clínicos, nomeadamente, infeções da pele e tecidos moles, infeções ósseas e articulares e pneumonias.

INFEÇÕES DA PELE E TECIDOS MOLES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTES À METICILINA

A antibioterapia no caso de uma infeção da pele e tecidos moles está indicada quando o clínico está perante um quadro de doença grave ou que envolva vários locais de infeção, se existe um quadro de evolução rápida associada a celulite, sinais ou sintomas de doença sistémica e se a localização do abscesso dificulta a sua drenagem. É importante também ter em conta as comorbilidades do doente, e se este se encontra sob tratamento com imunossuppressores.⁹

Se o quadro de infeção da pele e tecidos moles for indicativo de MRSA da comunidade é recomendada a cobertura empírica em ambulatório, enquanto se aguardam os resultados laboratoriais. São opções terapêuticas por via oral, a clindamicina, o trimetoprim-sulfametoxazol, a doxiciclina ou o linezolid. O uso da rifampicina não se encontra indicado nestes casos como tratamento isolado ou adjuvante.^{9,10}

Para doentes em meio hospitalar com uma infeção da pele que envolva zonas mais profundas das partes mo-

les, infeções de feridas provenientes de uma cirurgia, abscessos, celulites ou úlceras infetadas, é importante o clínico considerar o tratamento empírico com cobertura para MRSA, introduzindo como terapêutica antibiótica a vancomicina por via intravenosa (IV), o linezolid, por via oral ou IV, a daptomicina IV, ou a clindamicina IV ou oral.⁹

INFEÇÕES ÓSSEAS E ARTICULARES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTES À METICILINA

No caso de se tratar de uma infeção óssea (osteomielite), e sempre que seja necessário e viável, existem dois pontos essenciais para o tratamento, são eles, o desbridamento cirúrgico e a drenagem dos abscessos. O clínico pode escolher entre iniciar o tratamento por via oral ou IV, adaptando à situação clínica do doente. Os antibióticos recomendados são a vancomicina IV, a daptomicina IV, o trimetoprim-sulfametoxazol oral em combinação com a rifampicina, o linezolid IV ou oral ou a clindamicina IV ou oral. Doentes que apresentem bacteremia, é de salientar a importância de iniciar rifampicina apenas após o fim do quadro da bacteremia. Está recomendado uma duração mínima de 8 semanas de tratamento, que pode ser prolongado no caso de se tratar de uma infeção crónica, ou se não foi efetuado desbridamento. O clínico pode assim escolher prolongar o tratamento entre um a três meses, recorrendo à terapêutica com rifampicina em combinação com um outro antibiótico sensível à bactéria.⁹

Na artrite séptica os antibióticos recomendados são os mesmos que nos casos de osteomielite, mas a duração de antibioterapia recomendada é entre três e quatro semanas.⁹

Nas infeções osteoarticulares por MRSA devido a próteses com início menos de dois meses após a intervenção cirúrgica, ou no caso de uma infeção aguda numa prótese articular estável com uma duração dos sintomas inferior a três ou menos semanas, iniciar a terapêutica por via IV de acordo com o tratamento recomendado para a osteomielite com a adição da rifampicina por um período de duas semanas.⁹

PNEUMONIAS POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTES À METICILINA

O MRSA é um potencial agente para vários casos de pneumonia adquirida na comunidade, ou pneumonias nosocomiais, como já foi descrito acima.

Perante uma situação de necessidade de internamento numa unidade de cuidados intensivos, a presença de empiema, ou de infiltrados necrozantes ou cavitários é recomendado iniciar empiricamente o tratamento para

MRSA. É muito importante a colheita para cultura, antes de iniciar o tratamento empírico.⁹

De entre as opções terapêuticas, a vancomicina ou o linezolid são os antibióticos recomendados para os casos de pneumonia por MRSA. O linezolid por ter uma boa distribuição no parênquima pulmonar surge como uma alternativa à vancomicina.^{9,11}

Sabe-se ainda, que as infecções por MRSA adquiridas na comunidade apresentam mais sensibilidade aos antimicrobianos que os MRSA adquiridos em infecções nosocomiais.¹²

VANCOMICINA VERSUS LINEZOLIDE - INFECÇÕES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTES À METICILINA

A vancomicina, antibiótico administrado por via IV, à exceção das infecções por *Clostridium difficile*, que é administrada por via oral, tem sido o grande antibiótico utilizado no tratamento para infecções por MRSA. O seu uso pode ser limitado pela sua toxicidade ocorrendo necessidade de ajuste posológico de acordo com os níveis plasmáticos. Com o aparecimento da resistência à vancomicina, o linezolid surgiu como uma alternativa para as infecções por MRSA, sendo o primeiro antibiótico pertencente à classe das oxazolidinonas aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), para o tratamento de pneumonias adquiridas na comunidade e pneumonias nosocomiais, e para infecções da pele e tecidos moles por MRSA. Este antibiótico atua, inibindo a síntese proteica, ligando-se ao ribossoma bacteriano, impedindo a formação do complexo de iniciação 70s, necessário para o processo de transcrição.^{13,14}

A disponibilidade de uma formulação oral de linezolid revelou uma utilização maior deste antibiótico, permitindo a continuação do tratamento dos doentes em regime de ambulatório.¹⁵

Avaliou-se num estudo que os doentes hospitalizados com infecção conhecida ou suspeita por MRSA, em casos de infecções da pele e tecidos moles e pneumonia, o uso do linezolid em comparação com a vancomicina foi clinicamente e também microbiologicamente eficaz.¹³

NOVOS ANTIBACTERIANOS NO TRATAMENTO POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTES À METICILINA

Atualmente, as infecções resistentes são descobertas após tratamentos consecutivos que se verificam ineficazes. Neste sentido, surge com o aumento das resistências, uma necessidade cada vez maior da investigação de novos antibacterianos.

Nos últimos anos foram aprovados novos antibióticos para o tratamento de infecções por MRSA, como a oritavancina, um glicopéptido administrado por via intravenosa e indicado para o tratamento de infecções bacterianas agudas cutâneas e das estruturas cutâneas, contra bactérias gram-positivas.¹⁶

Uma nova oxazolidinona, o tedizolide, com indicação para infecções da pele e tecidos moles causadas por *Staphylococcus aureus* (incluindo MRSA e MSSA) foi também aprovado pela FDA, encontrando-se ainda, este antibiótico sob investigação para o tratamento de pneumonias nosocomiais.¹⁷

Uma nova cefalosporina de largo espectro, a ceftarolina, foi também aprovada pela FDA, para o tratamento de infecções da pele e tecidos moles e pneumonias adquiridas na comunidade causadas pelo MRSA.¹⁸

Em processo de investigação está uma nova fluoroquinolona, a delafloxacin, com indicação para o tratamento de infecções agudas da pele e tecidos moles.¹⁹

CONCLUSÃO

O desenvolvimento dos mecanismos de resistência do *Staphylococcus aureus* tem indicado estar intimamente relacionado com a má prática de utilização dos antibióticos. Dessa forma, devem ser adotadas pelos profissionais de saúde medidas que levem à diminuição do aparecimento de novas resistências, passando pela sensibilização dos doentes para o cumprimento da posologia e do tempo de tratamento estabelecido.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores do presente artigo de revisão declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do mesmo.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não existem fontes de financiamento para a execução deste artigo de revisão.

REFERÊNCIAS

1. Gordon R, Lowy F. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46:350-9.
2. Naber C. *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology, pathophysiology and management strategies. *Clin Infect Dis*. 2009;48:231-7.
3. Tan S, Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881-1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med J*. 2015;56:366-7.
4. Santos A, Santos D, Freitas C, Ferreira B, Afonso I, Rodrigues C, et al. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. *J Bras Patol Med Lab*. 2007;43:413-23.
5. Lowy F. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest*. 2003;111:1265-73.
6. Gelatti L, Becker A, Bonamigo R, Azevedo P. *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina: disseminação emergente na comunidade. *An Bras Dermatol*. 2009;84:501-6.

7. Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos em números – 2014, Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos; [consultado 29 setembro 2016]. Disponível em: <http://www.dgs.pt>.
8. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. [consultado 29 setembro 2016]. Disponível em: <http://www.ecdp.europa.eu>.
9. Liu C, Bayer A, Cosgrove S, Daum R, Fridkin S, Gorwitz R, et al. Clinical Practice Guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e18-55.
10. Lowy F. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in adults: Treatment of skin and soft tissue infections. 2016. [consultado 24 setembro 2016]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-mrsa-in-adults-treatment-of-skin-and-soft-tissue-infections>.
11. File T. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. 2016. [consultado 24 setembro 2016]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults-who-require-hospitalization>.
12. Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus*. *Clin Infect Dis*. 2008;5:378.
13. Watkins R, Lemonovich T, File T. An evidence-based review of linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): place in therapy. *Core Evid*. 2012;7:131-43.
14. Diekema D, Jones R. Oxazolidinones. *drugs*. Berlin: Adis Press;2000.
15. Gorchynski J, Rose J. Complications of MRSA treatment: linezolid-induced myelosuppression presenting with pancytopenia. *West J Emerg Med*. 2008;9:177-8.
16. Brade K, Rybak J, Rybak M, Oritavancin: a new lipoglycopeptide antibiotic in the treatment of gram-positive infections. *Infect Dis Ther*. 2016;5:1-15.
17. Rybak J, Roberts K. Tedizolid phosphate: a next-generation oxazolidinone. *Infect Dis Ther*. 2015;4:1-14.
18. Vazquez A, Maggiore C, Cole P, Smith A, Jandourek A, Friedland H, et al. Ceftaroline fosamil for the treatment of *Staphylococcus aureus* bacteremia secondary to acute bacterial skin and skin structure infections or community-acquired bacterial pneumonia. *Infect Dis Clin Pract*. 2015;23:39-43.
19. Bassetti M, Della Siega P, Pecori D, Scarparo C, Righi E. Delafloxacin for the treatment of respiratory and skin infections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24:433-42.