

Infecções por *Staphylococcus aureus*: mudança do perfil epidemiológico no Hospital Universitário Pedro Ernesto

Staphylococcus aureus infections: change in epidemiology at
Pedro Ernesto University Hospital

Júlio C. D. Correal*

Elizabeth de Andrade Marques

Werneck Loureiro Guilherme

Robson de Souza Leão

Paulo Vieira Damasco

Resumo

As infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) representam um crescente problema pelas consequências na mortalidade dos pacientes e pelos altos custos na assistência a estes enfermos. Atualmente, o *Staphylococcus aureus* é considerado um dos micro-organismos mais importantes mundialmente no contexto das IRAS. O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) foi inicialmente descrito como um patógeno associado às infecções relacionadas à assistência em saúde. Porém, um clone de MRSA, o CA-MRSA emergiu na comunidade causando infecções graves – tais como infecções de pele e anexos, fascíte necrotizante, abscessos intra-abdominais, infecção da corrente sanguínea ou bacteremia, sepse, artrite séptica, osteomielite, endocardite, meningite, infecções relacionadas a uso de cateteres intra-

vasculares ou cateteres vesicais e pneumonia (comunitária e hospitalar, associada ou não à ventilação mecânica) – e está atualmente predominando nos hospitais brasileiros. O objetivo deste artigo é descrever aspectos relacionados com a epidemiologia das infecções por cepas CA-MRSA no Hospital Universitário Pedro Ernesto, avaliando especificamente fatores de risco relacionados com as infecções por CA-MRSA. Foi realizado um estudo retrospectivo das infecções/colonizações de fevereiro de 2005 até julho de 2011. Nas análises das tendências temporais da apresentação dos subtipos de MRSA foi observada uma diminuição no número de cepas de MRSA multirresistente (HA-MRSA) ($p < 0,05$) e uma tendência ao aumento de cepas não multirresistentes (CA-MRSA); mas sem alcançar a significância estatística ($p = 0,06$). Não houve associação entre o fenótipo específico de MRSA e a mortalidade devida à infecção por cepas

MRSA. Uma idade acima de 70 anos (OR: 2,46, IC95%: 0,99 – 6,11), a presença de pneumonia adquirida no hospital (OR: 4,94, IC95%: 1,65 – 14,8), a doença pulmonar obstrutiva crônica (OR: 6,09, IC95% 1,16 – 31,98) e a leucemia (OR: 8,2, IC95%: 1,25 – 54,7) foram fatores de risco associados à mortalidade nas infecções por cepas de *S. aureus*.

Descritores: *Staphylococcus aureus resistente à Meticilina; Infecção hospitalar; Epidemiologia; Fatores de risco; Estudos retrospectivos.*

Abstract

The healthcare-associated infections (HAIs) represent an increasing problem due to the consequences on patient mortality and the high associated-costs of the medical assistance. Currently, *Staphylococcus aureus* is considered one of the most important microorganisms in the context of worldwide HAIs. The methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was first described as a pathogen associated with infections related to health care, but a clone of MRSA, the community-associated (CA) CAMRSA emerged in the community leading cause serious infections such as skin and soft tissues infections, necrotizing fasciitis, intra-abdominal abscesses, bloodstream infection, sepsis, septic arthritis, osteomyelitis, endocarditis, meningitis, infections related to intravascular catheters or bladder catheters and pneumonia (community-acquired and healthcare-associated, with or without mechanical ventilation) and is currently prevalent in many Brazilian hospitals. The aim of this article was to describe issues of the epidemiology of infections due to CA-MRSA in the Pedro Ernesto University Hospital of Rio de Janeiro City, focusing in risk factors related with infections due to this pathogen. For this purpose was done a retrospective study of the infections/colonization from February 2005 to July 2011. In the temporal analysis on presentation of MRSA phenotypes were observed a decreasing trend of presence of multidrug-resistant (MDR)

MRSA clones (HA-MRSA like) ($p < 0.05$) and a slightly increase in the non-MDR MRSA (CA-MRSA like), but without reaching statistic significance ($p = 0.06$). There was no association between a specific *S. aureus* phenotype and the fatal outcomes in infectious episodes. Aging (above 70 years-old) (OR: 2.46, IC95%: 0.99 - 6.11), healthcare-associated pneumonia (OR: 4.94, IC95%: 1.65 -14.8), chronic obstructive pulmonary disease (OR: 6.09, IC95% 1.16 – 31.98) and leukemia (OR: 8.2, IC95%: 1.25 – 54.7) were risk factors associated with mortality in this patient settings.

Keywords: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus; Cross infection; Epidemiology; Risk factors; Retrospective studies.*

Introdução

As infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) representam um crescente problema pelas consequências na mortalidade dos pacientes e pelos altos custos na assistência a estes enfermos. Atualmente, o *Staphylococcus aureus* é considerado um dos micro-organismos mais importantes mundialmente no contexto das IRAS.¹

S. aureus é uma bactéria anaeróbia facultativa, descrita pela primeira vez por Alexander Ogston, em 1880. É um *coco* gram-positivo imóvel, não esporulado que produz coagulase e frequentemente é não encapsulado ou tem uma cápsula limitada. Também mostra resultado positivo no teste da proteína A ligada a fibrinogênio (fator *clumping*).² O primeiro passo na patogênese do *S. aureus* é a colonização; os indivíduos colonizados assintomáticos são o principal reservatório para a disseminação inter-humana e, mais recentemente, zoonótica. Para iniciar uma infecção por *S. aureus*, este primeiro deve se aderir aos tecidos ou aos dispositivos protéticos e, para conseguir isso, usa uma grande variedade de proteínas de superfície conhecidas como moléculas adesivas da matriz reconhecidas de componentes da superfície (*microbial surface components recognizing adhe-*

sive matrix molecules – MSCRAMMS).³ Uma vez fixado à superfície, o *S. aureus* aproveita seus recursos para escapar do sistema imune do hospedeiro e obter tempo suficiente para desenvolver a infecção. Um desses mecanismos é a formação de biofilmes, que são coleções extracelulares de polímeros produzidas pela bactéria e que garantem as condições de proteção contra as defesas imunológicas e a ação dos antimicrobianos. Uma vez as circunstâncias sendo favoráveis, ocorre a invasão tecidual, para a qual o *S. aureus* desenvolve vários mecanismos dependentes de proteínas de superfície para sobreviver ao sistema imune do hospedeiro. A cápsula antifagocítica é o mecanismo primário contra a atividade fagocítica de neutrófilos, monócitos e macrófagos.⁴ Além da cápsula, estudos moleculares têm demonstrado que o *S. aureus* usa proteínas ligantes de fibronectina (um tipo de MSCRAMM) para evadir-se da fagocitose. Especificamente, para encontrar proteção, esta bactéria cria pontes de fibronectina com a célula endotelial do hospedeiro usando as integrinas β -1 e assim conseguindo sua internalização e proteção das células do sistema imune extracelular.⁵ Para evitar a imunidade mediada por anticorpos, o *S. aureus* utiliza uma proteína de superfície chamada proteína A (codificada pelo gene *spa*). Uma vez ligada à região Fc das imunoglobulinas do hospedeiro, a proteína A inibe a opsonização e a fagocitose. O *S. aureus* também utiliza secreção de proteínas para sua defesa do sistema de fagocitose do sistema imune. Aproximadamente 50% dos isolados de *S. aureus* secretam uma substância chamada proteína inibitória de quimiotaxia (*chemotaxis inhibitory protein of S. aureus* – CHIPS), a qual limita o recrutamento de neutrófilos. Estas bactérias também produzem leucocidinas, que são fatores que podem atacar e destruir as membranas dos leucócitos mediante a formação de poros. Um tipo particular de leucocidina é a toxina de Panton-Valentine (PVL), cujos genes estão codificados em um bacteriófago integrado ao genoma bacteriano.⁶

Outros fatores secretados incluem:

β -lactamases, proteases, lipases, nucleases, liases de ácido hialurônico, fosfolipase C e metaloproteinases, que também são importantes na disseminação da infecção e na destruição tissular. Além dos mecanismos descritos, numerosas cepas produzem toxinas com capacidade de criar distúrbios fisiológicos específicos. As toxinas classificadas como superantígenos produzem uma tormenta de citocinas, assim como aumento na proliferação clonal de células T. Um destes superantígenos é a toxina da síndrome de choque tóxico estafilocócico (*Toxic Shock Syndrome Toxin-1* – TSST-1), configurando um quadro clínico agressivo e devastador denominado síndrome de choque tóxico. A toxina esfoliativa induz eritema assim como esfoliação da pele, fenômeno observado na síndrome de pele escaldada. Uma vez atravessando as barreiras naturais o *S. aureus* consegue evadir-se do sistema imune e pode causar infecções graves, tais como infecções de pele e anexos, fascíte necrotizante, abscessos intra-abdominais, infecção da corrente sanguínea ou bacteremia, sepse, artrite séptica, osteomielite, endocardite, meningite, infecções relacionadas a uso de cateteres intravasculares ou cateteres vesicais e pneumonia (comunitária e hospitalar, associada ou não à ventilação mecânica), e mais recentemente a fístula carótido-cavernosa após bacteremia por *S. aureus*.⁷

Mecanismos de resistência do *S. aureus* à meticilina

A parede bacteriana é importante para manter a forma da célula e é o principal mecanismo para evitar a lise osmótica. Assim, agentes farmacológicos que destroem os componentes bacterianos críticos podem ser bactericidas. A penicilina, um antibiótico β -lactâmico, une-se em forma covalente e inibe a ação das proteínas ligantes de penicilina (*Penicillin-Binding Proteins* – PBPs), as quais são as responsáveis pela construção, manutenção e regulação da porção de peptidoglicanos da parede celular.

O *S. aureus* normalmente tem quatro PBPs



Figura 1. Paciente encaminhado ao ambulatório de doenças infecciosas e parasitárias do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE/UERJ) na policlínica Piquet Carneiro com abscesso cutâneo por *Staphylococcus aureus* de perfil comunitário (CA-MRSA)

Fonte: Imagem cedida pelo Dr. Damasco

(PBP1-4); as PBP1, PBP2 e PBP3 são essenciais e exibem grande afinidade por antibióticos β -lactâmicos, entretanto as PBP4, que favorecem o enlace externo cruzado do peptidoglicano bacteriano, têm baixa afinidade por estes antimicrobianos.⁸

Em 1959 foi introduzida no mercado a meticilina. Desafortunadamente, os primeiros casos de *S. aureus* resistente à meticilina (Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA) apareceram um ano após e em menos de uma década foi observado o primeiro surto no hospital de Boston em quase 20 pacientes, com evidência de disseminação hospitalar. O principal mecanismo de resistência à meticilina em *S. aureus* envolve a presença cromossômica do elemento *mecA*, um fragmento de DNA externo de 40-60 kilobases que codifica para as PBPs com baixa afinidade aos antibióticos β -lactâmicos.

Adicionalmente, o *S. aureus* produz quatro

tipos de β -lactamases (A, B, C e D) que podem hidrolisar as penicilinas, penicilinas naturais e semissintéticas e cefalosporinas.⁹

O cassete estafilocócico cromossomal *mec* (SCC*mec*)

O gene *mecA* codifica uma proteína de 76 kDa chamada PBP2a. São descritos 12 tipos de PBPs (PBP1-PBP12) e em *S. aureus* são descritos os tipos PBP1-PBP4. A resistência a β -lactâmicos no MRSA é mediada pelo tipo PBP2a (ou PBP2') e no CA-MRSA adicionalmente pelo PBP4. Esse gene é carregado em um elemento genético identificado como elemento genético móvel estafilocócico (*Staphylococcal cassette chromosome mec* – SCC*mec*). Para facilitar sua mobilização o SCC*mec* contém genes de enzimas recombinases específicas denominadas recombinases cromossomais do SCC*mec* (*cassette chromosome recombinases* – ccr, que podem ser do tipo *ccrA*, *ccrB* ou *ccrC*). Atualmente são conhecidos 11 tipos de SCC*mec* (tipo I – XI) em MRSA, sendo que os SCC*mec* tipo IV ao XI estão associados com menor resistência aos antibióticos não β -lactâmicos que os SCC*mec* tipo I ao III.¹⁰

HA-MRSA e CA-MRSA

O MRSA foi inicialmente descrito como um patógeno associado à infecção hospitalar; caracteristicamente com maior resistência aos antimicrobianos não β -lactâmicos, também chamado MRSA tradicional ou MRSA adquirido no ambiente hospitalar (*hospital-acquired MRSA* ou HA-MRSA). Ao final da década de 90 foi documentado na Austrália o surgimento de uma nova variedade de MRSA, o clone USA 300 que inicialmente foi descrito como MRSA adquirido na comunidade (Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* e hoje denominado na literatura como Community-associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* – CA-MRSA), de acordo com critérios epidemiológicos definidos pelo Centro para o Controle e Prevenção de Doenças

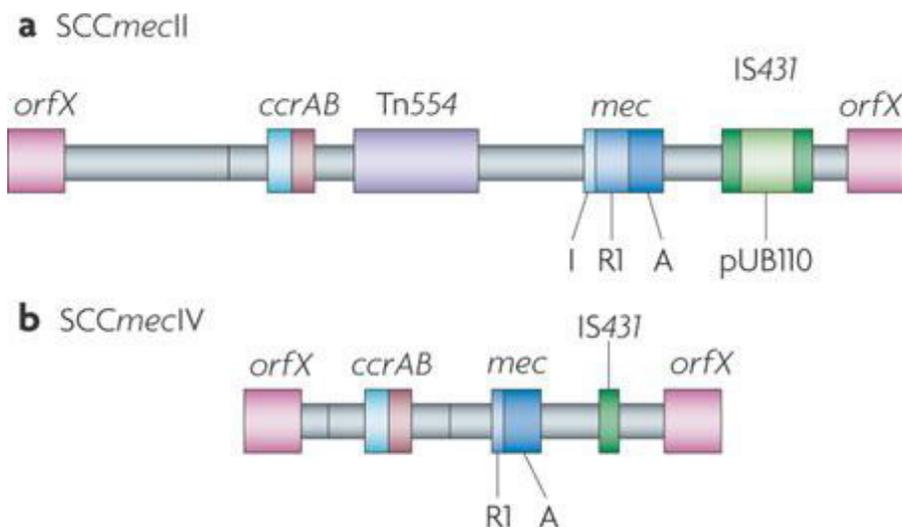


Figura 2. Classificação esquemática dos tipos de cassete estafilocócico cromossomal *mec* (SCC*mec*) por tipo de complexo *ccr* e gene *mec*

Fonte: Adaptado de Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic, 2010.¹⁴

dos Estados Unidos (Center for Disease Control and Prevention – CDC).¹¹ Devido a sua disseminação nos hospitais e serviços de saúde, a definição de CA-MRSA está atualmente em debate e outras denominações como, MRSA de perfil comunitário (*community-like* MRSA) ou MRSA não multiresistente (*non-multiresistant* MRSA) tem sido sugeridas e utilizadas na comunidade científica. CA-MRSA tem várias características que os tornam distinguíveis das amostras hospitalares (HA-MRSA). As cepas CA-MRSA são sensíveis a uma variedade importante de antibióticos não β -lactâmicos, enquanto os HA-MRSA são tipicamente resistentes a múltiplos antibióticos. As cepas CA-MRSA no setor comunitário possuem até em 90% dos isolados, a toxina PVL, que é codificada pelos genes *lukS-PV* e *lukF-PV*.¹² A disseminação destas cepas e seu caráter epidêmico estão relacionados com as mudanças relacionadas à prestação dos serviços de saúde com ênfase em programas ambulatoriais para tratamento de pacientes crônicos (hemodiálise, diálise peritoneal, terapia antimicrobiana ambulatorial, programas de hospital dia e asilos de longa permanência entre outros), que favoreceram a disseminação dos clones na comunidade. As condições próprias do meio

comunitário podem ter selecionado os clones de CA-MRSA. A heterogeneidade das cepas CA-MRSA e o pequeno tamanho dos SCC*mec* tipo IV ao XI, sugerem que esses alótipos têm maior facilidade para se transmitir (o SCC*mec* tipo IV tem um tamanho de apenas 20,9-24,3 kb) comparado com os grandes e pesados SCC*mec* tipo I ao III (54-67 kd).¹³ Estas características conferem ao CA-MRSA vantagens competitivas relacionadas com duplicação celular e capacidade de disseminação nos ambientes comunitários e nos serviços de saúde.¹⁴

Características clínicas das infecções por CA-MRSA

Classicamente as infecções relacionadas ao CA-MRSA foram observadas nos pacientes ambulatoriais e em unidades de emergência, causando surtos entre atletas, crianças, presos, populações indígenas na Austrália, militares, populações indígenas da América do Norte, e homossexuais masculinos. As síndromes infecciosas variavam desde infecções de pele e tecidos moles purulentas ou necrotizantes menores até infecções sistêmicas graves, incluindo fascíte necrotizante e pneumonia. Posteriormente, em 2004, foi demonstrado que muitas infecções de corrente sanguínea (ICS) nosocomiais foram causadas pela cepa MRSA USA300 (um clone

de CA-MRSA).¹⁵

Morbidade e mortalidade da infecção pelo MRSA

Diversos estudos incluindo algumas meta-análises mostram maior mortalidade entre os pacientes com MRSA, quando comparados com pacientes com infecções por MSSA e muitos destes pacientes tiveram tempos de internação prolongados e maiores custos associados à terapêutica. Os indivíduos com patologias dermatológicas que alterem a função de barreira da pele como dermatite, psoríase e doenças eczematosas têm aumento da taxa de colonização e infecção pelo CA-MRSA, especialmente as populações pediátricas. Também o uso de terapias com medicamentos que afetam a imunidade (glucocorticosteroides; drogas citotóxicas tais como o metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil; inibidores da calcineurina; imunossupressores como o tacrolimo, pimecrolimo e o sirulimo; os imunomoduladores biológicos ou anticorpos monoclonais), aumentam o risco de infecções graves por CA-MRSA nesse grupo de pacientes.¹⁶

No Brasil, Moreira e colaboradores avaliaram pacientes com infecção pelo MRSA em um hospital universitário e também encontraram maior número de casos de sepse e mortalidade entre pacientes com bacteremia por MRSA.¹⁷

Tratamento das infecções por CA-MRSA

As infecções cutâneas e de tecidos moles são as formas clínicas mais frequentes de infecção por CA-MRSA e envolvem duas terapêuticas: o uso de antimicrobianos adequados em dose, tipo e via de administração, e a drenagem das coleções purulentas precocemente.¹⁸ Os quadros infecciosos que envolvem presença de toxinas (por exemplo, na síndrome de choque tóxico) adicionalmente ao uso do antimicrobiano deve ser instituída uma terapia para o controle dos sintomas. Assim, na síndrome de choque tóxico a terapia agressiva de reposição de líquido e de

controle da hipotensão é obrigatória. Alguns estudos têm demonstrado a utilidade de terapia com imunoglobulina específica.¹⁹ Nas formas clínicas potencialmente graves estão indicados: vancomicina ou teicoplanina, daptomicina, quinupristina/dalfopristina, dalbavancina, telavancina, ornitavancina, tigeciclina e linezolida. No entanto, temos observado na revisão da literatura e no HUPE aumento crescente da CIM (concentração inibitória mínima) para vancomicina e principalmente para teicoplanina nas amostras de *S. aureus* (MRSA e MSSA). Associações destes antibióticos com β -lactâmicos (especialmente à oxacilina) é controversa no tratamento empírico das infecções por *S. aureus*. Por outro lado, a demora no início da oxacilina aumenta dramaticamente a mortalidade em pacientes com infecções por MSSA, quando só se utiliza vancomicina ou daptomicina como terapia antimicrobiana empírica inicial.²⁰

Apesar do sinergismo observado *in vitro*, associações com antibióticos não β -lactâmicos, como a rifampicina e aminoglicosídeos, cada vez são menos frequentes devido aos efeitos adversos, especialmente pela nefrotoxicidade. Novos medicamentos anti-MRSA, como as cefalosporinas de 5ª geração, prometem bons resultados no tratamento de infecções graves como a pneumonia ou a endocardite. O ceftobiprole e o ceftaroline que apresentam alta afinidade pela PBP2a são alternativas interessantes a vancomicina, daptomicina ou linezolida. Os resultados dos primeiros testes *in vitro* no Brasil usando ceftobiprole foram satisfatórios frente a amostras de MRSA.²¹

Existem aspectos limitantes na terapêutica antimicrobiana das infecções graves por CA-MRSA, entre eles: o aumento da resistência a antimicrobianos potencialmente utilizáveis como a clindamicina, tetraciclina, rifampicina, ciprofloxacina e mupirocina; e as desvantagens no uso do sulfametoxazol/trimetoprima em presença de coleções ou grandes quantidades de inóculo. Lembramos a ineficiência para atingir concentrações terapêuticas nos tecidos observada no uso de vancomicina, daptomicina

e a toxicidade associada ao uso prolongado da linezolida ou a nefrotoxicidade relacionada ao uso de vancomicina, teicoplanina, daptomicina ou rifampicina.²² O esquema proposto para tratamento de infecções por CA-MRSA no HUPE aparece na tabela 1.

Epidemiologia das infecções por MRSA

São fatores de risco para a aquisição de HA-MRSA e HCA-MRSA, o contato prévio com serviços de saúde, tais como diálise, cirurgia, internação, residência em instituições de longa permanência ou cirurgia prévia no último ano; presença de cateteres; dispositivos médicos transcutâneos ou história de infecção recente por MRSA.²³ Alguns estudos têm descrito surtos de CA-MRSA na comunidade ou no período de 72 horas após a internação hospitalar. Recentes estudos têm sugerido que as cepas CA-MRSA podem estar se disseminando nos ambientes

hospitalares causando infecções que podem se classificar como hospitalares.¹⁵ A potencial substituição dos HA-MRSA pelos CA-MRSA, tem várias implicações importantes no controle de infecção. As atuais recomendações têm como objetivo diminuir a taxa de transmissão do MRSA dentro dos hospitais, porém a efetividade das intervenções para controlar as cepas CA-MRSA são desconhecidas. Por exemplo, o controle na prescrição de ciprofloxacina tem sido proposto para diminuir as taxas de infecção por MRSA nos hospitais e na análise de Popovich e colaboradores, o uso prévio de ciprofloxacina três meses antes da infecção foi um fator de risco significativo para as infecções associadas a HA-MRSA e não para o CA-MRSA.²⁴ Embora os mecanismos de colonização/infecção pelas cepas CA-MRSA sejam desconhecidos, sabe-se que podem colonizar sítios anatômicos diferentes do HA-MRSA. Assim, a efetividade no controle dos CA-MRSA usando culturas de *swab* nasal para a vigilância da colonização por MRSA

Tabela 1. Características clínicas e epidemiológicas de pacientes com infecções/colonizações por *Staphylococcus aureus* no HUPE/UERJ (2005-2011)

Características	MSSA	Perfil-CA-MRSA	Perfil-HA-MRSA
	(n = 814) N° (%)	(n = 276) N° (%)	(n = 216) N° (%)
Mortalidade global*	207 (25,4)	98 (35,5)	94 (43,5)
Gênero masculino*	408 (50,1)	169 (61,2)	131 (60,6)
Idade média ± DP (anos)*	47 ± 23	50 ± 23	54 ± 21
Tempo de permanência hospitalar (dias)	52,2 ± 5,2	69,8 ± 4,9	58 ± 3,3
Internação anterior (3 meses)	410 (50,4)	153 (55,3)	97 (44,9)
Tempo para cultura positiva por <i>S. aureus</i>	24,4 ± 3,72	38,7 ± 3,85	29,1 ± 2,15
Setor de coleta			
Clínica médica	238 (29,2)	101 (36,6)	66 (30,5)
Clínica cirúrgica	181 (22,2)	40 (14,5)	44 (20,3)
UTI adulto	142 (17,4)	69 (25)	74 (34,2)
Pediatria	77 (9,45)	18 (6,5)	10 (4,6)
Nefrologia	158 (19,4)	38 (13,8)	18 (8,3)
UTI pediátrica	18 (2,2)	10 (3,6)	4 (1,8)
Espécime clínico			
Sangue	318 (39,1)	122 (44,2)	70 (32,4)
Secreção/Biópsia pele/Tecidos moles	153 (18,8)	38 (13,8)	18 (8,3)
Aspirado de secreção traqueal/LBA	122 (15)	38 (13,8)	64 (29,6)
Secreções/Biópsia osso e articulações	20 (2,5)	5 (1,8)	3 (1,38)
Urina/Secreção genital	67 (8,2)	10 (3,6)	15 (6,9)
Coleções/Biópsia intra-abdominal	26 (3,1)	6 (2,1)	8 (3,7)
Secreções de ferida operatória/Biópsia	60 (7,3)	24 (8,7)	18 (8,3)
Liquor	5 (0,6)	2 (0,72)	1 (0,5)
Cultura de ponta de cateter	43 (5,2)	31 (11,2)	19 (8,8)

MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; HA-MRSA = adquirido no hospital; CA-MRSA = MRSA adquirido na comunidade; DP = desvio padrão; UTI = Unidade de tratamento intensivo; LBA= Lavado bronco-alveolar. *Valor p < 0,05.

com fins de isolamento e/ou da descolonização com mupirocina é desconhecida.²⁵

Situação atual do CA-MRSA no Brasil

Os primeiros casos de infecções causadas por CA-MRSA no Brasil foram documentados no hospital das clínicas da Universidade de São Paulo, muitos deles com perfil não multirresistente (Non-MDR MRSA) e contendo o elemento *SCC_{mec} IV*.²⁶ A emergência no Brasil de cepas do tipo *SCC_{mec} IV*, geneticamente relacionadas com o clone USA 800, foram reportadas em hospitais do Rio de Janeiro e de Porto Alegre, sem descrição dos fatores de risco associados à infecção ou colonização clássicos de 2005. O padrão epidemiológico do CA-MRSA no Brasil também está mudando. Atualmente os fatores de risco para infecções por CA-MRSA adquiridos no meio hospitalar são semelhantes aos fatores de risco clássicos descritos nas infecções por HA-MRSA.

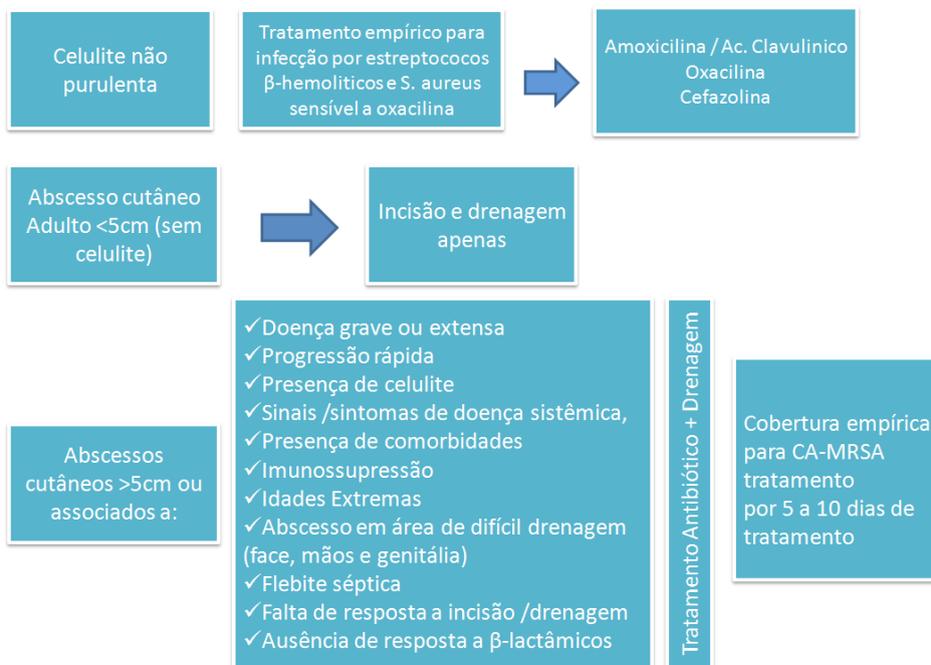
Disseminação do MRSA nos serviços de saúde

A disseminação do MRSA nos serviços de saúde aumentou constantemente nas últimas décadas, sendo reportados surtos em unidades intensivas cirúrgicas, de neonatos, de queimados, de clínica médica e centros cirúrgicos. A transmissão cruzada entre pacientes e profissionais da saúde é uma das principais causas dos surtos. Estudo realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), publicado recentemente,²⁷ no qual foram apresentadas as características clínicas e microbiológicas de 1.299 pacientes com 1.306 culturas positivas para *S. aureus*, mostrou antecedente de internação recente em 29,2% dos casos, sendo IRAS em 64,3% dos casos. Os pacientes provinham de diferentes setores do hospital: clínica médica (31%), clínica cirúrgica (20,3%), UTI adultos (21,8%), pediatria (8%), nefrologia, incluindo hemodiálise e diálise peritoneal ambulatorial (16,4%) e UTI pediátrica

(2,4%). Os espécimes clínicos mais frequentes foram hemoculturas (39%), secreção/biópsia de pele e tecidos moles (23,8%), secreção traqueal/lavado broncoalveolar (17,1%) e culturas de ponta de cateter (7,1%). A resistência global dos *S. aureus* aos antimicrobianos foi: oxacilina (37,7%), penicilina (90%), clindamicina (34,1%), eritromicina (39,3%), ciprofloxacina (30%), sulfametoxazol-trimetoprima (10,5%), cloranfenicol (16,7%), tetraciclina (14,4%) e gentamicina (14,6%). A mortalidade geral neste grupo de pacientes foi de 30,5%. Usando uma regra de predição fenotípica baseada em estudos prévios que utilizaram comparação dos genótipos e fenótipos de 606 amostras de MRSA no Brasil, no HUPE foram observadas 276 cepas (21,1%) que corresponderam ao perfil-CA-MRSA, 216 (16,5%) ao perfil-HA-MRSA e 814 (62,3%) a *S. aureus* sensível à metilina (MSSA). As principais características clínicas e demográficas dos pacientes infectados/colonizados pelos diferentes perfis de *S. aureus* são apresentados na tabela 2.

Para a maioria das variáveis analisadas não houve diferença significativa entre os fenótipos de *S. aureus*. A mortalidade foi maior nos pacientes com perfil-HA-MRSA (43,5%; OR: 1,98 IC95%: 1,4-2,6) e perfil-CA-MRSA (35,5%, OR: 1,35 IC95%: 1-1,7) comparados com o perfil-MSSA (25,4%; OR: 0,53; IC95%: 0,41-0,68). A comparação da mortalidade entre HA-MRSA e CA-MRSA pelo teste de *Bonferroni* não foi significativa ($p = 0,25$). A idade dos pacientes com perfil-HA-MRSA ($54,6 \pm 1,4$) e perfil-CA-MRSA ($50,6 \pm 1,4$) foi ligeiramente maior do que aqueles com perfil-MSSA ($47,2 \pm 0,8$) ($p < 0,05$). Houve maior número de episódios de colonização/infecção em pacientes masculinos com MRSA (61% e 60% para HA-MRSA e CA-MRSA respectivamente) comparados com os MSSA (50%) ($p < 0,05$). Na análise das tendências temporais de apresentação dos fenótipos de *S. aureus* usando dados ajustados mostraram uma diminuição constante do número de infecções/colonizações pelo perfil-HA-MRSA,

Tabela 2. Tratamento de infecções por *S. aureus* no HUPE/UERJ (2012)



fato que foi confirmado usando o teste de Dickey-Fuller ($r^2 = - 0,007$; $p < 0,05$). Apesar do aumento no número do perfil-CA-MRSA observado no estudo, essa tendência não alcançou significância estatística ($p = 0,06$) e a presença do perfil MSSA permaneceu estável no período do estudo ($p = 0,4$). Adicionalmente foi realizado um estudo de caso e controle que avaliou os diferentes fenótipos, com o objetivo principal de identificar fatores associados com a mortalidade em infecções por *S. aureus*. No total foram avaliados 163 pacientes com infecções verdadeiras e observada internação prévia (três meses) em 55,8% dos pacientes, sendo IRAS 71,7% dos episódios. O tipo de infecção mais frequente foi à ICS relacionada a uso de cateter venoso central (ICS-CVC) (33,7%), seguido das infecções de pele e tecidos moles (18,4%), pneumonia adquirida no hospital (PNH) (incluída a pneumonia associada a uso de ventilação mecânica – PAVM) (11%) e as infecções de ferida operatória (IFO) (18,4%). Após o episódio infeccioso, 111 pacientes receberam alta hospitalar (68,1%), a mortalidade associada à infecção por *S. aureus* foi observada em 38 pacientes (23,3%) e 14 pacientes (8,6%)

faleceram por outras causas.²⁷

A comorbidade mais frequente foi a insuficiência renal crônica (IRC), especialmente nos pacientes submetidos à diálise (44,2%). Também foram frequentes as doenças do tecido conectivo (22,9%), diabetes *mellitus* (20,2%), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (17,8%), doença arterial periférica obstrutiva (17,2%), tumor sólido maligno (13,5%) e acidente cerebrovascular (13,5%). Das 163 amostras de *S. aureus*, 73 foram do perfil MSSA, 65 do perfil-CA-MRSA e 25 do perfil-HA-MRSA. Considerando a análise das características clínicas e demográficas em relação aos diferentes perfis, foi observado aumento significativo no tempo de permanência hospitalar dos pacientes com infecções pelo perfil-HA-MRSA ($32,8 \pm 8,3$ dias) e perfil-CA-MRSA ($31 \pm 4,3$ dias) comparados com os que tiveram MSSA ($19,3 \pm 3,4$ dias) ($p < 0,05$). Também houve mais infecções pelo perfil-CA-MRSA nas unidades cirúrgicas em relação aos outros perfis ($p < 0,05$). No grupo de pacientes com infecções pelo perfil-HA-MRSA a coinfeção foi mais frequente ($p < 0,05$). Nas outras variáveis analisadas não houve diferenças estatisticamente significativas,

incluindo a taxa de mortalidade associada ($p = 0,7$). Na análise multivariada, foram demonstradas como fatores independentes da mortalidade dos pacientes com episódios infecciosos por *S. aureus*, condições próprias da idade avançada (idade maior de 70 anos, presença de pneumonia hospitalar, doença pulmonar obstrutiva crônica e leucemia ($p < 0,05$) e não houve diferença na mortalidade associada a um perfil particular, somente foi observada uma ligeira tendência ao aumento da mortalidade em infecções por MSSA na primeira semana ($p = 0,07$) (Figura 3).

Em um subgrupo de 61 amostras MRSA do HUPE foi feita uma análise da susceptibilidade aos antimicrobianos utilizados em infecções graves por três metodologias (teste de disco-difusão, análises das concentrações inibitórias mínimas (CIM) por E-test® e microdiluição em caldo). Todas as amostras foram sensíveis à vancomicina, teicoplanina, linezolida e daptomicina independente da metodologia

usada. Houve uma boa correlação entre os valores da CIM obtidos no método padrão-ouro (microdiluição em caldo) e pelo E-test® para vancomicina em amostras que apresentaram valores de CIM maior de 2 µg/ml ($p = 0,02$).

Estratégias de prevenção nas infecções por *Staphylococcus aureus*

Existem várias publicações recentes que apresentam em forma detalhada estratégias para prevenção e tratamento de infecções por MRSA.^{28,29} Todos esses protocolos recomendam atividades de controle da disseminação do MRSA e incluem: 1) redução do uso de antibióticos, especialmente daqueles que induzem resistência em *S. aureus*, como as quinolonas; 2) educação dos trabalhadores da área de saúde; 3) regulamentação de protocolos de higienização das mãos; 4) sistemas de vigilância epidemiológica ativa e 5) medidas de precaução de contato para pacientes colonizados com MRSA ou com alto risco para infecção por MRSA. A vigilância

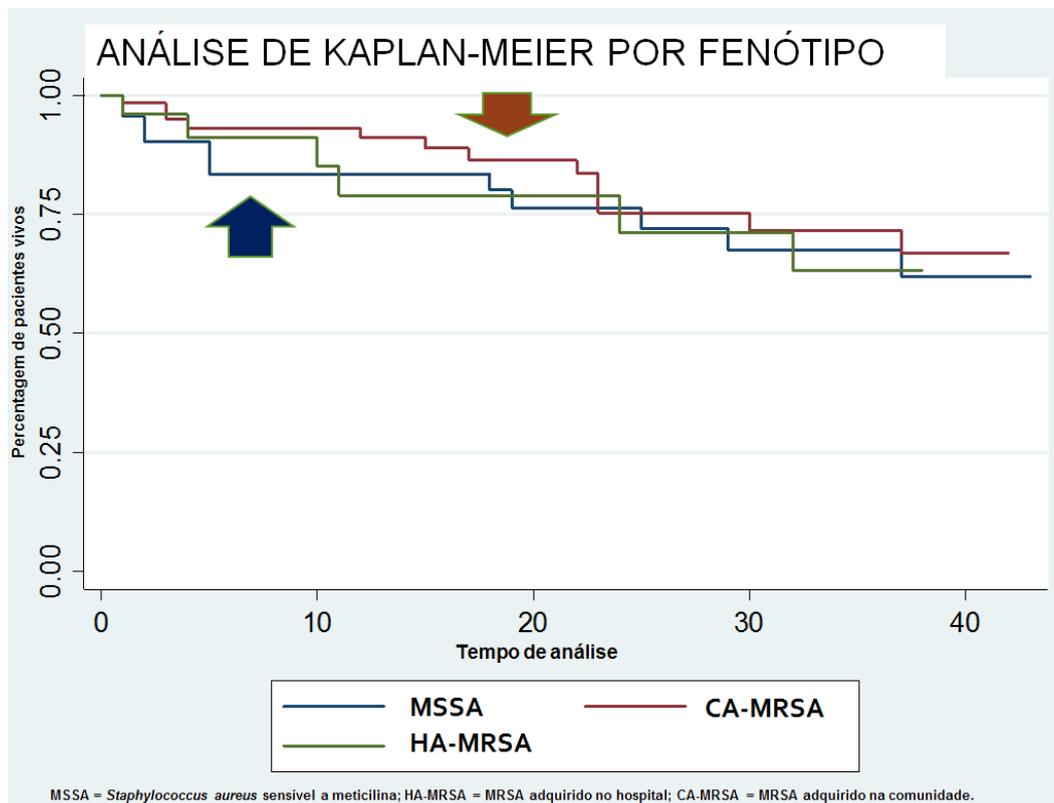


Figura 3. Análises de sobrevivência usando curvas de Kaplan-Meier da mortalidade relacionada à infecção por diferentes perfis fenotípicos de *S. aureus*

ativa e os protocolos de coortes permanecem como medidas controversas, já que alguns estudos não têm demonstrado utilidade no controle da disseminação deste micro-organismo. As ações realizadas em alguns hospitais (isolamento de pacientes, higienização das mãos, racionalização no uso de antimicrobianos) têm reduzido a incidência de MRSA, como foi demonstrado recentemente.³⁰

Conclusões

A dinâmica das infecções por MRSA em nosso hospital e em todos os hospitais brasileiros está mudando. Novas estratégias de controle de infecção devem ser procuradas e as antigas rotinas de prevenção devem ser reavaliadas. É imprescindível realizar estudos que caracterizem fatores de risco associados a infecções por CA-MRSA no conjunto hospitalar e no setor comunitário do Rio de Janeiro.

Agradecimentos

Agradecemos ao pessoal da comissão para o controle da infecção hospitalar do Hospital Universitário Pedro Ernesto e ao pessoal do departamento da Microbiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Também agradecemos à Dr.^a Adla Barreto e ao Dr. Sérgio Cunha, que gentilmente fizeram uma revisão do artigo.

As pesquisas aqui apresentadas tiveram o apoio da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro – FAPERJ.

Referências

1. Newsom SW. Ogston's Coccus. *J Hosp Infect.* 2008;70:369-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2008.10.001>
2. Kloos WE, Bannerman TL. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington, DC: ASM Press; 1995. p.282-98.
3. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, Höök M. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev*

Microbiol. 1994;48:585-617.

4. Foster TJ. Immune evasion by staphylococci. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3:948-58.
5. Fowler T, Wann ER, Joh D, Johansson S, Foster TJ, Höök M. Cellular invasion by *Staphylococcus aureus* involves a fibronectin bridge between the bacterial fibronectin-binding MSCRAMMs and host cell beta1 integrins. *Eur J Cell Biol.* 2000;79:672-9.
6. Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y, et al. *Staphylococcus aureus* Pantón-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science.* 2007 Feb 23;315(5815):1130-3.
7. Damasco PV, Chamon RC, Barbosa AT, Cunha S, Aquino JH, Cavalcante FS, et al. Involvement of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* related to sequence type 25 and harboring pvl genes in a case of carotid cavernous fistula after community-associated sepsis. *J Clin Microbiol.* 2012;50(1):196. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00972-11>
8. Georgopapadakou NH. Penicillin-binding proteins and bacterial resistance to beta-lactams. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:2045-53.
9. Ito T, Okuma K, Ma XX, Yuzawa H, Hiramatsu K. Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC. *Drug Resist Updat.* 2003;6:41-52.
10. Shore AC, Deasy EC, Slickers P, Brennan G, O'Connell B, Monecke S, et al. Detection of staphylococcal cassette chromosome mec type XI carrying highly divergent mecA, mecI, mecR1, blaZ, and ccr genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Aug;55(8):3765-73. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00187-11>
11. Forcade NA, Parchman ML, Jorgensen JH, Du LC, Nyren NR, Treviño LB, et al. Prevalence, Severity, and Treatment of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) Skin and Soft Tissue Infections in 10 Medical Clinics in Texas: A South Texas Ambulatory Research Network (STARNet) Study. *J Am Board Fam Med.* 2011 Sep-Oct;24(5):543-50. <http://dx.doi.org/10.3122/jabfm.2011.05.110073>
12. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Pantón-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1999 Nov;29(5):1128-32.
13. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The

- evolution of *Staphylococcus aureus*. Infection, Genetics and Evolution. 2008;8(6):747-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2008.07.007>
14. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Clin Microbiol Rev. 2010 Jul;23(3):616-87. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00081-09>
 15. Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, Halvosa SJ, Wang YF, King MD, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. Clin Infect Dis. 2006;42:647-56.
 16. Chung HJ, Jeon HS, Sung H, Kim MN, Hong SJ. Epidemiological characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children with eczematous atopic dermatitis lesions. J Clin Microbiol. 2008 Mar;46(3):991-5. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00698-07>
 17. Moreira MR, Cardoso RL, Almeida AB, Gontijo Filho PP. Risk factors and evolution of Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus* sensitive or resistant to Oxacillin in patients at Intensive Care Unit of a Brazilian University Hospital. Braz J Infect Dis. 2008;12(6):499-503.
 18. Tang YW, Stratton CW. *Staphylococcus aureus*: An old pathogen with new weapons. Clin Lab Med. 2010;30:179-208.
 19. Yanagisawa C, Hanaki H, Natae T, Sunakawa K. Neutralization of staphylococcal exotoxins in vitro by human-origin intravenous immunoglobulin. J Infect Chemother. 2007;13:368-72.
 20. Gould IM, Cauda R, Esposito S, Gudiol F, Mazzei T, Garau J. Management of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: what are the limits? Int J Antimicrob Agents. 2011 Mar;37(3):202-9.
 21. Cereda RF, Azevedo HD, Girardello R, Xavier DE, Gales AC, INVITA-A-CEFTO Brazilian Study Group. INVITA-A-CEFTO Brazilian Study Group. Antimicrobial activity of ceftobiprole against Gram-negative and Gram-positive pathogens: results from INVITA-A-CEFTO Brazilian study. Braz J Infect Dis. 2011 Aug;15(4):339-48.
 22. Moore CL, Lu M, Cheema F, Osaki-Kiyan P, Perri MB, Donabedian S, et al. Prediction of Failure in Vancomycin-Treated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection: a Clinically Useful Risk Stratification Tool. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Oct;55(10):4581-8. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00115-11>
 23. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA. 2003; 290:2976-84.
 24. Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Are Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Strains Replacing Traditional Nosocomial MRSA Strains Clin Infect Dis. 2008;46:787-94.
 25. Eveillard M, de Lassence A, Lancien E, Barnaud G, Ricard JD, Joly-Guillou ML. Evaluation of a strategy of screening multiple anatomical sites for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to a teaching hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27:181-4.
 26. Trindade PA, Pacheco RL, Costa SF, Rossi F, Barone AA, Mamizuka EM, et al. Prevalence of SCCmec Type IV in Nosocomial Bloodstream Isolates of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol. July 2005;43(7):3435-7
 27. Delgado JC, Marques EA, Werneck GL. Epidemiologia das infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina com perfil comunitário (CA-MRSA) em pacientes atendidos em um hospital terciário no Rio de Janeiro. Dissertação. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas; 2011.
 28. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Society of America for the treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis. 11 Feb 1;52(3):e18-55. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq146>.
 29. Crowe M, Cunney R, Devitt E, et al. The control and prevention of MRSA in hospitals and in the community. Sari Infection Control Subcommittee. Ireland [acesso em 2012 Oct 25] Disponível em: <http://www.hpsc.ie/A-Z/Microbiology/AntimicrobialResistance/InfectionControlandHAI/Guidelines/File,1048,en.pdf>
 30. Tacconelli E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: source control and surveillance organization. Clin Microbiol Infect. 2009;15(Suppl 7):31-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03096.x>

Anexos

Quadro 1. Infecção de pele e partes moles (IPPM)

Pacientes ambulatoriais com IPPM	Hospitalizados com IPPM complicada	IPPM Pediatria	IPPMs recorrentes	Descolonização
Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), uma tetraciclina (doxiciclina ou minociclina) e linezolida.	Desbridamento cirúrgico e antibióticos de amplo espectro, o tratamento empírico para o MRSA deve ser considerado enquanto se aguarda os resultados da cultura.	Infecções cutâneas menores (impetigo) e lesões cutâneas secundariamente infectadas (como no eczema, úlceras ou lacerações), pode-se utilizar a mupirocina em pomada tópica a 2% (A-II).	Manter os ferimentos drenantes cobertos com bandagens limpas e secas (A-III).	Considerar se: o paciente desenvolver uma IPPM recorrente, apesar da otimização dos cuidados com o ferimento e das medidas de higiene (C-III); houver transmissão contínua entre os membros da casa ou outros contactantes próximos, apesar da otimização dos cuidados com o ferimento e das medidas de higiene (C-III).
Se a cobertura para estreptococos β-hemolíticos e MRSA-CA for desejável: TMP-SMX ou uma tetraciclina em combinação com um β-lactâmico (como a amoxicilina/clavulanato ou a fenoximetilpenicilina) ou linezolida isoladamente.	Vancomicina (IV) Linezolida via oral (VO) ou IV 600 mg duas vezes ao dia. Daptomicina 4 mg/kg/dose IV uma vez ao dia clindamicina** 600 mg IV ou VO tres vezes ao dia.	Tetraciclina não devem ser usadas em crianças de menos de 8 anos de idade (A-II).	Manter boa higiene pessoal com banhos regulares e lavagem das mãos com água e sabão ou gel para mãos a base de álcool, particularmente após o contato com a pele infectada ou um item que tenha tido contato direto com um ferimento drenante (A-III).	Descolonização nasal com mupirocina duas vezes ao dia por 5 a 10 dias (C-III). Um agente oral em combinação com a rifampicina, se a cepa for susceptível, pode ser considerado para a descolonização, se as infecções recorrerem apesar das medidas acima (C-III).
Não se recomenda o uso de rifampicina como agente único ou tratamento adjuvante para IPPMs.	Um antibiótico β-lactâmico (como amoxicilina/clavulanato ou cefazolina) pode ser considerado em pacientes hospitalizados com celulite não purulenta, com modificação para o tratamento ativo contra MRSA se não houver resposta clínica.	Em crianças hospitalizadas com IPPMc, recomenda-se o uso de vancomicina (A-II).	Evitar a reutilização ou o uso compartilhado de itens pessoais (como laminas de barbear descartáveis, lençóis e toalhas) que tenham entrado em contato com a pele infectada (A-III).	Descolonização nasal com mupirocina 2 vezes ao dia por 5 a 10 dias e esquemas de descolonização corporal tópica com uma solução antisséptica para a pele (por exemplo, com clorexidina) por 5 a 14 dias ou em banhos de água sanitária diluída (para esses banhos, pode-se considerar o uso de uma colher de sopa 4 litros de água [ou de xícara por da banheira ou 50 litros de água] em um banho de 15 minutos 2 vezes por semana, por 3 meses) (C-III).
Tratamento por 5 a 7 dias, individualizado com base na resposta clínica.	Tratamento por 7 a 14 dias, individualizado com base na resposta clínica.	Se o paciente estiver estável sem bacteremia ou infecção intravascular, o tratamento empírico com clindamicina 10 a 13 mg/kg/dose IV a cada 6 a 8 horas (administrando-se 40 mg/kg/dia) e uma opção se o índice de resistência a clindamicina** for baixo (por exemplo, abaixo de 10%) com transição para o tratamento oral se a cepa for susceptível (A-II).	Medidas de higiene ambiental devem ser consideradas nos casos de pacientes com IPPM recorrente, no ambiente doméstico ou na comunidade: concentrar os esforços de limpeza nas superfícies mais tocadas (isto é, aquelas que entram em contato frequente com a pele desnuda das pessoas todos os dias, como balcões, maçanetas, banheiras e assentos sanitários) que possam entrar em contato com a pele desnuda ou infecções não cobertas (C-III).	O tratamento antimicrobiano oral é recomendado apenas para o tratamento da infecção ativa e não é recomendado rotineiramente para a descolonização (A-III).
		A linezolida 600 mg VO/IV 2 vezes ao dia para crianças com 12 anos de idade ou mais e 10 mg/kg/dose VO/IV a cada 8 horas para crianças de menos de 12 anos e uma alternativa (A-II).	Produtos de limpeza ou detergentes disponíveis no comércio, apropriados para a superfície a ser limpa, devem ser usados de acordo das superfícies (C-III).	Em caso de suspeita de transmissão domiciliar ou interpessoal: recomenda-se medidas de higiene pessoal e ambiental aos pacientes e aos contactantes (A-III). Os contactantes devem ser avaliados quanto a evidencia de infecção por <i>S. aureus</i> : os contactantes sintomáticos devem ser avaliados e tratados (A-III); estratégias de descolonização corporal tópica podem ser consideradas após o tratamento da infecção ativa (C-III). A descolonização nasal e corporal tópica de contactantes domiciliares assintomáticos pode ser considerada (C-III).

**A frequência de resistência à clindamicina nas amostras de *Staphylococcus aureus* sensível e resistente à metilina no HUPE foi observada em aproximadamente 35% dos isolados, e esta pode ser superior devido ao fato de que não foi testada rotineiramente resistência do tipo MLSB. O papel das culturas no manejo de pacientes com IPPMs recorrentes e limitado: a coleta de culturas antes da descolonização não é recomendada rotineiramente, se ao menos uma das infecções prévias tiver sido documentada como devida ao MRSA (B-III). Culturas de vigilância após um esquema de descolonização não são recomendadas rotineiramente na ausência de uma infecção ativa (B-I).

Quadro 2. Endocardite e bacteremia

Bacteremia	Endocardite infecciosa, valva nativa	Endocardite infecciosa, prótese valvular	Endocardite infecciosa pediátrica
Em bacteremia não complicada (definida pelos resultados positivos de hemocultura e os seguintes requisitos: exclusão de endocardite; sem próteses implantadas; hemoculturas de acompanhamento realizadas em espécimes obtidas 2 a 4 dias após o exame inicial sem crescimento de MRSA; defervescência dentro de 72 horas após o início do tratamento efetivo; sem evidências de metástases da infecção), recomenda-se o uso de vancomicina (A-II) ou daptomicina 6 mg/kg/dose IV 1 vez ao dia (A-I) por no mínimo 2 semanas.	Vancomicina IV (A-II) ou daptomicina 6 mg/kg/dose IV uma vez ao dia (A-I) por 6 semanas. Alguns especialistas recomendam dosagens mais altas de daptomicina, entre 8 e 10 mg/kg/dose IV 1 vez ao dia (B-III).	Vancomicina IV mais rifampicina 300 mg VO/IV a cada 8 horas por no mínimo 6 semanas, mais gentamicina 1 mg/kg/dose IV a cada 8 horas por 2 semanas (B-III).	Vancomicina 15 mg/kg/dose IV a cada 6 horas para o tratamento da bacteremia e da endocardite infecciosa (A-II).
Para a bacteremia complicada (definida pelos resultados positivos de hemocultura que não preenchem os critérios para bacteremia não complicada), recomendam-se 4 a 6 semanas de tratamento, dependendo da extensão da infecção. Alguns especialistas recomendam dosagens mais altas de daptomicina, entre 8 e 10 mg/kg/dose IV 1 vez ao dia (B-III).	A adição de gentamicina a vancomicina não é recomendada para a bacteremia ou endocardite infecciosa com valva nativa (A-II).	Recomenda-se avaliação precoce de cirurgia para substituição da valva (A-II).	A duração do tratamento pode variar de 2 a 6 semanas, dependendo da fonte, da presença de infecção intravascular e de focos metastáticos de infecção. Os dados referentes à segurança e eficácia de agentes alternativos em crianças são limitados, embora a daptomicina 6 a 10 mg/kg/dose IV 1 vez ao dia possa ser uma opção (C-III).
	A adição de rifampicina a vancomicina não é recomendada para a bacteremia ou endocardite infecciosa com valva nativa (A-I).		Não se deve utilizar a clindamicina ou a linezolida se houver suspeita de endocardite infecciosa ou fonte intravascular de infecção, mas esses agentes podem ser considerados em crianças cuja bacteremia desapareça rapidamente e não esteja relacionada a um foco intravascular (B-III).
	Deve-se realizar investigação clínica para identificação da fonte e extensão da infecção, com eliminação e/ou desbridamento de outros locais de infecção (A-II).		Os dados são insuficientes para se apoiar no uso de rotina da combinação terapêutica com rifampicina ou gentamicina em crianças com bacteremia ou endocardite infecciosa (C-III); a decisão de se utilizar a combinação deve ser avaliada caso a caso.
	Hemoculturas adicionais são recomendadas, de 2 a 4 dias após as culturas positivas e se necessárias posteriormente para documentar o fim da bacteremia (A-II).		Recomenda-se a realização de ecocardiograma em crianças com cardiopatia congênita, bacteremia por mais de 2 a 3 dias ou outros achados clínicos sugestivos de endocardite (A-III).
	Recomenda-se a realização de ecocardiografia para todos os pacientes adultos com bacteremia. A ecocardiografia transesofágica (ETE) e preferível a ecocardiografia transtorácica (ETT) (A-II).		
	A avaliação para cirurgia de substituição da valva é recomendada se houver uma grande lesão vegetativa (mais de 10 mm de diâmetro), ocorrência de mais de um evento embólico nas primeiras 2 semanas de tratamento, insuficiência valvular grave, perfuração ou deiscência valvular, insuficiência cardíaca descompensada, abscesso perivalvular ou miocárdico, aparecimento de bloqueio de condução cardíaca, ou na presença de febre ou bacteremia persistentes (A-II).		

Quadro 3. Pneumonia

Hospitalizados com pneumonia grave adquirida na comunidade*	Pneumonia por MRSA associada aos serviços de saúde (MRSA-SS) ou por MRSA-CA	Pneumonia em pediatria
Recomenda-se o tratamento empírico para MRSA, enquanto se aguarda os resultados da cultura de escarro e/ou sangue (A-III).	Vancomicina IV (A-II) ou linezolida 600 mg VO/IV 2 vezes ao dia (A-II) ou clindamicina 600 mg VO/IV 3 vezes ao dia (B-II), se a cepa for susceptível, por 7 a 21 dias, dependendo da extensão da infecção.	Em crianças, recomenda-se o uso de vancomicina IV (A-II). Se o paciente estiver estável sem bacteremia ou infecção intravascular, pode-se usar a clindamicina 10 a 13 mg/kg/dose IV a cada 6 a 8 horas (administrando-se 40 mg/kg/dia) se a cepa for susceptível, com transição para o tratamento oral (A-II).
	Em pacientes com pneumonia por MRSA complicada por empiema, deve-se usar o tratamento antimicrobiano contra o MRSA associado a procedimentos de drenagem (A-III).	A linezolida 600 mg VO/IV 2 vezes ao dia para crianças acima de 12 anos de idade e 10 mg/kg/dose a cada 8 horas para crianças de até 12 anos de idade e uma alternativa (A-II).

*Definida por um dos seguintes critérios:

- (1) necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI);
- (2) infiltrados necrotizantes ou cavitários;
- (3) empiema.

Quadro 4. Infecções ósseas e articulares

Osteomielite	Artrite séptica	Infecções osteoarticulares relacionadas a próteses	Infecções ósseas e articulares pediátricas
O desbridamento cirúrgico e a drenagem dos abscessos de partes moles associados constituem a base do tratamento e devem ser realizados sempre que possível (A-II).	A drenagem ou desbridamento do espaço articular deve ser realizada sempre (A-II). Na artrite séptica, siga as opções de antibiótico para a osteomielite.	Nas infecções articulares precoces (menos de 2 meses após a cirurgia) ou infecções em próteses articulares com implante estável e curta duração dos sintomas (3 semanas ou menos) e desbridamento (com retenção da prótese), iniciar tratamento parenteral (de acordo com as recomendações para osteomielite) mais rifampicina 600 mg ao dia ou 300 a 450 mg VO 2 vezes ao dia por 2 semanas, seguido de rifampicina mais 1 fluoroquinolona, TMP-SMX, 1 tetraciclina ou clindamicina se a cepa for susceptível por 3 a 6 meses para as próteses de quadril e joelho, respectivamente (A-II).	Em crianças com osteomielite e artrite séptica aguda hematogênica por MRSA, recomenda-se o uso de vancomicina IV (A-II).
A via de administração ideal para a antibioticoterapia ainda não foi estabelecida. Pode-se usar o tratamento parenteral ou oral, ou o tratamento inicial parenteral seguido do tratamento oral, dependendo das circunstâncias individuais do paciente (A-III).	Sugere-se um ciclo de 3 a 4 semanas de tratamento (A-III).	O desbridamento imediato com remoção da prótese sempre que possível e recomendado para os implantes instáveis, as infecções tardias ou os casos com longa duração (mais de 3 semanas) dos sintomas (A-II).	Se o paciente estiver estável sem bacteremia ou infecção intravascular, pode-se usar clindamicina 10 a 13 mg/kg/dose IV a cada 6 a 8 horas (administrando-se 40 mg/kg/dia) se a cepa for susceptível, com transição para o tratamento oral (A-II).
Os antibióticos disponíveis para a administração parenteral incluem a vancomicina IV (B-II) e a daptomicina 6 mg/kg/dose IV 1 vez ao dia (B-II). Algumas opções de antibióticos com vias de administração parenteral e oral: TMP-SMX 4 mg/kg/dose de TMP 2 vezes ao dia em combinação com rifampicina 600 mg 1 vez ao dia (B-II), linezolida 600 mg 2 vezes ao dia (B-II) e clindamicina 600 mg a cada 8 horas se a cepa for susceptível (B-III).		Para as infecções precoces em implante da coluna vertebral (30 dias ou menos após a cirurgia) ou implantes em local com infecção ativa, recomenda-se o tratamento parenteral inicial mais rifampicina, seguido de tratamento oral prolongado (B-II).	A duração exata do tratamento deve ser definida caso a caso, mas tipicamente recomenda-se um ciclo mínimo de 3 a 4 semanas para a artrite séptica e de 4 a 6 semanas para a osteomielite.
Alguns especialistas recomendam a adição de rifampicina 600 mg por dia ou 300 a 450 mg VO 2 vezes por dia ao antibiótico escolhido acima (B-III). Para pacientes com bacteremia concomitante, a rifampicina deve ser adicionada após o fim da bacteremia.		A duração ideal do tratamento parenteral e oral não está clara; este último deve continuar até que ocorra a fusão espinhal (B-II).	Alternativas a vancomicina e a clindamicina: daptomicina 6 mg/kg/dia IV 1 vez ao dia (C-III) ou linezolida 600 mg VO/IV 2 vezes ao dia para crianças de 12 anos ou mais é 10 mg/kg/dose a cada 8 horas para crianças de menos de 12 anos de idade (C-III).
A duração ideal do tratamento da osteomielite por MRSA é desconhecida. Recomenda-se um ciclo mínimo de 8 semanas (A-II).		Para as infecções tardias (mais de 30 dias após a colocação do implante), recomenda-se a remoção da prótese sempre que possível (B-II).	
Alguns especialistas sugerem um período adicional de 1 a 3 meses (e possivelmente mais longo na infecção crônica, ou se não for realizado desbridamento) com tratamento combinado à base de rifampicina com TMP-SMX, doxiciclina-minociclina, clindamicina ou 1 fluoroquinolona, escolhido com base na susceptibilidade da cepa (C-III).		Pode-se considerar o uso prolongado de antibióticos supressivos (por exemplo, TMP-SMX, 1 tetraciclina, 1 fluoroquinolona [que deve ser administrada juntamente com rifampicina, devido à possibilidade de resistência à fluoroquinolona, principalmente se o desbridamento cirúrgico adequado não for possível] ou clindamicina), com ou sem rifampicina em casos selecionados, principalmente se a remoção da prótese não for possível (B-II).	
A ressonância magnética (RM) com gadolínio é o exame de imagem de escolha, principalmente para a detecção da osteomielite inicial e associada à doença em partes moles (A-II). A velocidade de hemossedimentação (VHS) e/ou o nível de proteína c-reativa (PCR) podem ser úteis para orientar a resposta ao tratamento (B-III).			

Quadro 5. Infecções do sistema nervoso central

Meningite	Abscesso cerebral, empiema subdural e abscesso espinhal epidural	Trombose séptica do seio cavernoso ou do seio venoso dural	Infecções do SNC pediátricas
Recomenda-se o uso de vancomicina IV por 2 semanas (B-II). Alguns especialistas recomendam a adição de rifampicina 600 mg ao dia ou 300 a 450 mg 2 vezes ao dia (B-III).	Recomenda-se avaliação neurocirúrgica para incisão e drenagem (A-II).	Recomenda-se avaliação cirúrgica para incisão e drenagem dos focos contíguos de infecção ou abscesso sempre que possível (A-II).	Recomenda-se o uso de vancomicina IV (A-II).
Alternativas: linezolida 600 mg VO/IV 2 vezes ao dia (B-II) ou TMP-SMX 5 mg/kg/dose a cada 8 a 12 horas (C-III).	Recomenda-se o uso de vancomicina IV por 4 a 6 semanas (B-II).	O papel da anticoagulação é controverso.	
Para infecção de derivação líquórica do SNC, recomenda-se a remoção da derivação e não se deve recolocar-la até que as culturas do líquido cefalorraquidiano (LCR) sejam repetidamente negativas (A-II).	Alguns especialistas recomendam a adição de rifampicina 600 mg ao dia ou 300 a 450 mg 2 vezes ao dia (B-III).	Recomenda-se o uso de vancomicina IV por 4 a 6 semanas (B-II). Alguns especialistas recomendam a adição de rifampicina 600 mg ao dia ou 300 a 450 mg 2 vezes ao dia (B-III). Alternativas: linezolida 600 mg VO/IV 2 vezes ao dia (B-II) e TMP-SMX 5 mg/kg/dose IV a cada 8 a 12 horas (C-III).	
	Alternativas: linezolida 600 mg VO/IV 2 vezes ao dia (B-II) e TMP-SMX 5 mg/kg/dose IV a cada 8 a 12 horas (C-III).		

Quadro 6. Recomendações para a dosagem da vancomicina e o seu monitoramento

Adultos	Crianças
Recomenda-se o uso de vancomicina IV 15 a 20 mg/kg/dose (peso corporal real) a cada 8 a 12 horas, não excedendo 2 g por dose, em pacientes com função renal normal (B-III).	As informações disponíveis são limitadas para orientar a dosagem de vancomicina em crianças. Recomenda-se o uso de vancomicina na dosagem de 15 mg/kg/dose IV a cada 6 horas em crianças com doença grave ou invasiva (B-III).
Nos pacientes graves (como aqueles em sepse, meningite, pneumonia ou endocardite infecciosa) com suspeita de infecção por MRSA, uma dose de ataque de 25 a 30 mg/kg (peso corporal real) pode ser considerada. (Devido ao risco da síndrome do homem vermelho e de possível anafilaxia associado a altas doses de vancomicina, deve-se considerar o aumento do tempo de infusão para 2 horas e o uso de um anti-histamínico antes da administração da dose de ataque) (C-III).	A eficácia e a segurança das metas de concentrações de vale de 15 a 20 µg/ml em crianças requerem estudos adicionais, mas devem ser consideradas naquelas com infecções graves, como bacteremia, endocardite infecciosa, osteomielite, meningite, pneumonia e IPPM grave (como a fascíte necrotizante) (B-III).
As concentrações de vale da vancomicina constituem o método mais acurado e prático de orientar a sua dosagem (B-II). As concentrações séricas de vale devem ser obtidas em condições de equilíbrio, antes da quarta ou quinta dose. Não se recomenda o monitoramento das concentrações de pico da vancomicina (B-II).	
Para infecções graves, como bacteremia, endocardite infecciosa, osteomielite, meningite, pneumonia e IPPM grave (como a fascíte necrotizante) devidas ao MRSA, recomendam-se concentrações de vale da vancomicina de 15 a 20 µg/ml (B-II).	
Para a maioria dos pacientes com IPPM, com função renal normal e não obesos, as doses convencionais de 1 g a cada 12 horas são adequadas e o monitoramento não é necessário (B-II).	
O monitoramento das concentrações de vale da vancomicina é recomendado para as infecções graves e os pacientes com obesidade mórbida, com disfunção renal (inclusive aqueles que estão em diálise) ou com volumes de distribuição flutuante (A-II).	
Não se recomenda esquemas de infusão contínua de vancomicina (A-II).	

Quadro 7. Infecções por MRSA em neonatos

Pustulose neonatal	Doença localizada	Sepse neonatal
Em casos leves com doença localizada, o tratamento tóxico com mupirocina pode ser adequado em neonatos de termo e recém-nascidos novos (A-III).	Prematuros ou recém-nascidos com peso muito baixo ao nascer, ou na doença mais extensa, envolvendo múltiplos focos em recém-nascidos a termo, recomenda-se o uso de vancomicina ou clindamicina IV, ao menos inicialmente, até que a bacteremia seja excluída (A-II).	Vancomicina IV. Clindamicina e linezolida são alternativas para as infecções não intravasculares (B-II).

Quadro 8. Dificuldades na terapêutica das infecções

MIC aumentado para vancomicina	Bacteremia persistente e falhas terapêuticas da vancomicina
Para isolados com uma concentração inibitória mínima (CIM) de vancomicina de 2 µg/ml ou menos (ou seja, susceptíveis, de acordo com os níveis de corte definidos pelo Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI]), a resposta clínica do paciente deve determinar o uso continuado da vancomicina, independentemente da CIM (A-III).	Recomenda-se buscar e remover outros focos de infecção, drenagem ou desbridamento cirúrgico (A-III).
Se o paciente tiver apresentado resposta clínica e microbiológica a vancomicina, o tratamento pode continuar com acompanhamento cuidadoso.	Deve-se considerar o uso de daptomicina em alta dose (10 mg/kg/dia), se o isolado for susceptível, em combinação com outro agente (por exemplo, gentamicina 1 mg/kg IV a cada 8 horas, rifampicina 600 mg VO/IV ao dia ou 300 a 450 mg VO/IV 2 vezes ao dia, linezolida 600 mg VO/IV 2 vezes ao dia, TMP-SMX 5 mg/kg IV 2 vezes ao dia ou um antibiótico β-lactâmico) (B-III).
Se o paciente não tiver apresentado resposta clínica ou microbiológica a vancomicina, apesar do desbridamento adequado e da remoção de outros focos de infecção, recomenda-se uma alternativa a vancomicina, independentemente da CIM.	Se houver susceptibilidade reduzida à vancomicina e a daptomicina, a opção é: linezolida 600 mg VO/IV 2 vezes (C-III).
Para isolados com CIM da vancomicina acima de 2 µg/ml (ou seja, <i>S. aureus</i> com resistência intermediária à vancomicina [VISA] ou <i>S. aureus</i> resistente à vancomicina [VRSA]), deve-se utilizar uma alternativa à vancomicina (A-III).	Essas opções podem ser usadas como agente único ou em combinação com outros antibióticos.

Fonte: Adaptado de Clinical practice guidelines by the Infectious Society of America for the treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children, 2011.²⁸