



ARTIGO

STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE À VANCOMICINA

Uma Realidade Clínica

CÍCERO CARLOS DE FREITAS¹, RENATA FERNANDES RABELLO², ALEXANDRE GIL DE FREITAS³

RESUMO

O *Staphylococcus aureus* é, hoje, um dos agentes infecciosos que mais preocupam os clínicos, principalmente, face à rapidez com a qual desenvolve resistência à antibioticoterapia. Isto contrasta com o início da era antibiótica, no começo da década de 40, quando as estafilococcias por *S. aureus* eram plenamente curadas pela penicilina G. Já no final da década, entretanto, surgiram os primeiros casos de resistência àquele beta-lactâmico, através da produção de penicilinase (uma beta-lactamase). Nos anos 50, esta resistência já era de ordem de 50%. Em 1960, entretanto, a síntese da metecilina (uma penicilina resistente à beta-lactamase), juntamente com a descoberta das cefalosporinas orais, deu a impressão de que as infecções por *S. aureus* estavam superadas. Mero engano: em 1970, apareceram as cepas de *S. aureus* resistentes à metecilina: MRSA (methicillin-resistan-Staphylococcus aureus). Foi aí que a vancomicina (disponível desde 1958) apareceu como droga salvadora, graças à sua alta eficiência contra as cepas MRSA. Desafortunadamente, porém, já há registro na literatura médica de cepa MRSA com resistência à vancomicina (CMI $\geq 8\mu\text{g}/\text{mL}$). Deste modo, a cura das infecções por MRSA passa a depender, também, da descoberta de novos e mais eficazes antibióticos. Paralelamente a esta busca, uma antibioticoterapia mais racional deverá ser praticada, a fim de evitar a indução ou a seleção de cepas de bactérias resistentes e tolerantes, sob pena de ingressarmos na era pós-antibiótica, provavelmente, mais crítica do que a pré-antibiótica, quando aquelas cepas ainda não haviam sido selecionadas.

Unitermos: *Staphylococcus aureus*, antibioticoterapia, resistência a antibióticos, tolerância a antibióticos, vancomicina, resistência à vancomicina.

ABSTRACT

Staphylococcus aureus represents a very serious clinical concern, as it can rapidly develop resistance to almost all new discovered antibiotics. Early, in 1940, all *S. aureus* infections were cured by penicillin G; late, in 1950, however, almost 50% of them were resistant to that beta-lactam, by penicillinase (a beta-lactamase enzyme) production. In 1960, the synthesis of methicillin (a penicillinase-resistant beta-lactam), together with the discovery of oral cephalosporins, suggested the eradication of the penicillin-resistant staphylococcal infections. This was not so, however: by late 1970s, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains emerged and became increasingly more prevalent as nosocomial pathogens. Then, vancomycin (available since 1958) provided effective therapy for MRSA strains. Nevertheless, following the emergence of vancomycin-resistant strains of coagulase-negative staphylococci, we are already talking about a MRSA clinical strain with resistance to vancomycin (VRSA) e MIC $\geq 8\mu\text{g}/\text{mL}$. So, the complete cure of MRSA infections can not be effective without the discovery of newer and more active antibiotics. Besides, we must develop a better antibiotic therapy, in order to prevent induction or selection of resistant or tolerant bacterial strains. On the contrary, we will probably flow into the post-antibiotic era, maybe, more harmful than the pre-antibiotic one, when those strains had not still been selected.

Key words: *Staphylococcus aureus*, antibiotic therapy, resistance to antibiotic, tolerance to antibiotic, vancomycin, vancomycin-resistance.

O advento da antibioticoterapia, no início da década de 40, com o emprego da penicilina em clínica, trouxe um grande otimismo, com referência ao controle das infecções provocadas por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*¹. Afortunadamente, apesar das quase 6 décadas de uso da penicilina, todas as cepas de *S. pyogenes* permanecem com alta sensibilidade ao antibiótico². A história do *S. aureus*, porém, é bem diferente: embora esta bactéria tenha sido uma das primeiras a serem plenamente tratadas com a penicilina, foi, também, uma das primeiras a desenvolverem resistência a

1 - Professor Titular e Chefe do Laboratório de Antibióticos do Instituto de Biologia-UFF

2 - Acadêmica de Veterinária da UFF e Bolsista de Iniciação Científica do CNPq

2 - Médico

Assim, pois, a existência de cepas de S. aureus resistentes à vancomicina passou a ser uma realidade clínica.

vancomicina foram identificadas (2%) entre isolados de MRSA, no Jutendo University Hospital, em Tokyo, Japão¹. Depois disto, o próprio grupo de Hiramatsu¹⁷ caracterizou como resistentes à vancomicina as cepas MRSA com CMI $\geq 8 \mu\text{g/mL}$, dado reforçado por Wenzel e Edmond¹⁸. Assim, pois, a existência de cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina passou a ser uma realidade clínica.

Outra preocupação, na antibioticoterapia das infecções por *S. aureus*, são as cepas tolerantes, identificadas entre isolados clínicos desse Gram-positivo¹⁹. Uma bactéria é dita tolerante a um determinado antibiótico quando desenvolve defesa, apenas, contra a sua atividade bactericida, de modo que, a relação entre a concentração mínima bactericida (CMB) e a concentração mínima inibitória (CMI) do antibiótico passa a ser maior ou igual a 32, ou seja: $\text{CMB/CMI} \geq 32$ ^{13,20,21}. Por outro lado, uma bactéria resistente é aquela capaz de crescer, *in vitro*, em concentrações do antibiótico acima da máxima atingida no sítio da infecção^{13,20,21}. Na cepa resistente, portanto, embora os valores de CMI e CMB estejam altos (acima dos máximos alcançados no foco infeccioso), temos a relação $\text{CMB/CMI} = 16$ (estatisticamente, $\text{CMB/CMI} = 1$, como numa cepa sensível)²⁰. Recordando, na cepa sensível, as CMB e CMI estão, sempre, bem abaixo dos valores máximos das concentrações sistêmicas alcançadas pelo antibiótico. Como o combate às infecções bacterianas depende, às vezes, da atividade bactericida (CMB) e não do efeito inibitório (CMI) do antibiótico, o que ocorre com pacientes imunossuprimidos (aidéticos, por exemplo)²², as cepas tolerantes precisam ser identificadas, a fim de que o clínico faça a antibioticoterapia com base na CMB e não na CMI: concentra-

ções de 4 a 10 X CMB, na circulação sanguínea do paciente, deve ser o objetivo, no combate às infecções por aquelas cepas. Simultaneamente a este procedimento, o clínico deve investir na imunologia do paciente, para estimular a recuperação de suas defesas contra os agentes infecciosos.

Concluindo, devemos enfatizar que: a cura das estafilocócias por *S. aureus*, bem assim das outras infecções bacterianas, depende, cada vez mais, da descoberta de antibióticos mais eficazes contra as cepas resistentes e tolerantes desses agentes infecciosos. Entretanto, a busca desses novos antibióticos deverá ser acompanhada por uma antibioticoterapia mais racional, para evitar a indução ou a seleção daquelas cepas. Esta racionalização incorpora, entre outras, as seguintes medidas: 1ª) identificação da(s) bactéria(s) infectante(s); 2ª) obtenção das CMIs e CMBs dos antibióticos clinicamente indicados, o que permite, inclusive, a caracterização da tolerância ($\text{CMB/CMI} \geq 32$); 3ª) uso do antibiótico específico, quanto ao espectro de ação e ao efeito (bacteriostático ou bactericida); 4ª) manutenção da dose mínima terapêutica (= CMI ou CMB) no foco infeccioso; 5ª) emprego do bactericida, nos pacientes imunossuprimidos (aidéticos, por exemplo); e 6ª) tratamento (ininterrupto) por um tempo compatível com a cura definitiva da infecção. É o uso inadequado dos antibióticos que vem nos empurrando, a largos passos, para a era pós-antibiótica, provavelmente, mais crítica do que a pré-antibiótica, quando as cepas resistentes ainda não haviam sido selecionadas.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Prof. Cicero Carlos de Freitas
Laboratório de Antibióticos - Instituto de Biologia-UFF
Outeiro de São João Batista, s/no 24020-140, Niterói, R.J.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

- Murray, B. E. Antibiotic resistance. *Adv. Intern. Med.*, 42: 339-367, 1997.
- Edmond, M. B.; Wenzel, R. P. and Pasculle, A. W. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: perspectives on measures needed for control. *An. Intern. Med.*, 124:329-334, 1996.
- Brummett R. E. and Fox, K. E. Vancomycin - and erythromycin-induced hearing loss in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33:791-796, 1989.
- Schwalbe, R. S.; Stapleton, J. T.; and Gilligan, P. H. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N. Engl. J. Med.*, 316: 927-931, 1987.
- Yeach, L. A.; Pfaller, M. A.; Barrett, M.; Koontz, F. P., and Wenzel, R. P. Vancomycin resistance in *Staphylococcus haemolyticus* causing colonization and blood stream infection. *J. Clin. Microbiol.*, 28: 2064-2068, 1990.
- Brumfitt, W. and Hamilton-Miller, J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N. Engl. J. Med.*, 320:1188-1196, 1989.
- Tomasz, A. Multiple-antibiotic-resistant pathogenic bacteria. *N. Engl. J. Med.*, 330: 1247-1251, 1994.
- Freitas, C. C. e Freitas, A. G. Bactérias patogênicas com múltipla resistência a antibióticos. *J. Bras. Doenças Sex. Transm.*, 6:20-24, 1994.
- Pittout, J. D. D.; Sanders, C. C., and Sanders Jr. W. E. Antimicrobial resistance with focus on beta lactam resistance in Gram-negative bacilli. *Am. J. Med.*, 103: 51-59, 1997.
- Noble, W. C.; Virani, Z., and Cree R. G. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol. Lett.*, 72: 195-198, 1992.
- Hiramatsu, K.; Hanaki, H.; Ino, T.; Yabuta, K.; Oguri, T., and Tenover, F. C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J. Antimicrob. Chemother.*, 40: 135-146, 1997.

- Mlynarczyk, G.; Mlynarczyk, A.; Zabicka, D., and Jeljaszewicz, J. Lysogenic conversion as a factor inducing tolerance phenomenon in *Staphylococcus aureus*.
- Freitas, C. C.; Samel, C.; Carballido, J. M.; Sampaio, M. G. A. C. S., e Costa, M. A. B. Sensibilidade à vancomicina em cepas de *Staphylococcus aureus* tolerantes à oxacilina. *J. Bras. Doenças Sex. Transm.*, 3: 35-38, 1991.
- Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Recommendation for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infec. Cont. Hosp. Epidemiol.* 16: 105-113, 1995.
- Schwabe, R. S.; Stapleton, J. T., and Gilligan, P. H. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N. Engl. J. Med.*, 316: 927-931, 1987.
- Sanyal, D.; Johnson, A. P.; George, R. C.; Cookson, B. D., and Williams, A. J. Peritonitis due to vancomycin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Lancet*, 337: 54, 1991.
- Hiramatsu, K.; aritaka, N.; Hanaki, H.; Kawasaki, S.; Hosoda, Y.; Hori, S.; Fukuchi, Y., and Kobayashi, I. Dissemination in Japanese Hospital of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *The Lancet*, 350: 1670-1673, 1997.
- Wenzel, R. P. and Edmond, M. B. Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Infection Control Considerations. *Clin. Infect. Dis.*, 27: 245-251, 1998.
- Handewerger, S. and Tomasz, A. Antibiotic tolerance among clinical isolates of bacteria. *Rev. Infect. Dis.*, 7: 368-386, 1985.
- Rajaske Karaiiah, K. R.; Rice, T.; Marsh, D.; Ramakrishna, B., an Kallik, C. A. Clinical significance of tolerant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with endocarditis. *Ann. Intern. Med.*, 93: 796-801, 1980.
- Freitas, C. C.; Espósito, R. C.; Carballido, J. M. e Aragão, T. V. G. Resistência e tolerância a antibióticos em cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas de paciente do HUAP-UFF. *Rev. Bras. Med.* 46: 312-314, 1989.
- Sande, M. A. Antimicrobial therapy of infections in patients with AIDS - an overview. *J. Antimicrob. Chemother.*, 23:63-65, 1989.