

Staphylococcus aureus resistente à vancomicina: um problema emergente

Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging problem

Marcelo Jenné Mimica¹, Eitan Naaman Berezin²

Resumo

Os *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (MRSA) se tornaram um importante problema clínico e epidemiológico nas últimas décadas. Como resultado, observamos um aumento no uso de glicopeptídeos e finalmente a emergência de cepas com resistência intermediária (VISA) ou resistentes (VRSA) à vancomicina. Neste artigo, abordamos a evolução da resistência aos antimicrobianos no *S. aureus*, assim como os principais aspectos relacionados aos VISA e VRSA, incluindo histórico e mecanismos de resistência.

Descritores: *Staphylococcus aureus*, Resistência à vancomicina, Resistência microbiana a drogas

Abstract

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has become a major epidemiological and clinical problem over the last decades. It has led to the overuse of glycopeptides, and eventually to the emergence of vancomycin-intermediate (VISA) and vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA). We review the evolution of antimicrobial resistance in *S. aureus* and the main aspects of VISA and VRSA, including their history and mechanisms of resistance.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; Vancomycin resistance; Drug resistance, microbial

Evolução da resistência aos antimicrobianos no *S. aureus*

Antes da introdução dos antimicrobianos na prática clínica, a letalidade da bacteremia por *S. aureus* ultrapassava 80%, e mais de 70% dos pacientes desenvolviam infecções metastáticas (Lowy, 2003). No início da década de 40, com a introdução da penicilina, o prognóstico destes pacientes melhorou bastante (Maranan et al, 1997; Lowy, 2003). No entanto, já em 1942 foram relatadas cepas de *S. aureus* resistentes à penicilina, através da produção de beta-lactamases, enzimas predominantemente extracelulares que possibilitam a hidrólise do anel beta-lactâmico (Maranan et al, 1997).

A resistência à penicilina foi reconhecida e cresceu antes em cepas hospitalares e depois na comunidade, sendo que no final dos anos 60 as taxas de resistência tanto hospitalares como comunitárias chegavam a 90% e 70% respectivamente em alguns lugares da Europa (Jessen et al, 1969). Atualmente, a imensa maioria dos *S. aureus* que causam infecção ou simplesmente colonizam adultos saudáveis são resistentes à penicilina (Oliveira et al, 2002).

Este padrão de evolução da resistência, primeiro nos hospitais e depois na comunidade é hoje um padrão conhecido que recorre a cada introdução e uso de um antimicrobiano na prática clínica. E a evolução da resistência à oxacilina guarda grande similaridade com este padrão (Chambers, 2001) (Tab. 1).

Em 1959* o isolamento do ácido 6-amino-penicilânico tornou possível a produção de penicilinas semi-sintéticas. Modificações na cadeia deste precur-

¹Mestrando em Medicina – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Serviço de Infectologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo.

²Doutor em Medicina. Prof. Adjunto do Departamento de Pediatria – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Trabalho realizado: Setor de Infectologia Pediátrica. Departamento de Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Endereço para correspondência: Departamento de Pediatria – Santa Casa de São Paulo. A/C.: Dr. Marcelo Jenné Mimica. Rua Dr. Cesário Motta Jr, nº 112 - 5º andar - Vila Buarque. CEP. 01221-020 – São Paulo – SP. e-mail: mjmmimica@hotmail.com

* APUD Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in *Staphylococci*: Epidemiology, molecular mechanisms and clinical relevance. *Infect Dis Clin N Am* 1997;11(4):813-49.

TABELA 1

Tempo necessário para taxas de resistência do *staphylococcus aureus* à Penicilina, Vancomicina e Meticilina atingirem 25% nos hospitais e na comunidade

Antimicrobiano	Ano de introdução na prática clínica	Anos até primeiro relato de resistência	Anos até taxa de 25% de resistência em hospitais	Anos até taxa de 25% de resistência na comunidade
Penicilina	1941	1-2	6	15-20
Vancomicina	1956	40	?	?
Meticilina	1961	<1	25-30	40-50 (projeção)

Adaptado de Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? Emerg Infect Dis 2001.

sor da penicilina resultaram em proteção do anel beta-lactâmico contra a ação hidrolítica das beta-lactamases. Os primeiros destes agentes antimicrobianos disponíveis para uso clínico foram a oxacilina e a metilicina, que solucionaram temporariamente o problema causado pela resistência do *S. aureus* à penicilina (Maranan et al., 1997). Porém, o uso destes agentes foi rapidamente seguido pelo surgimento de cepas resistentes já em 1961 (Maranan et al, 1997).

A resistência à oxacilina no *S. aureus* requer a presença de um gene localizado no cromossomo, o gene *mecA* (Lowy, 2003). Este gene é responsável pela síntese das PBP2a (*penicillin-binding protein 2a*, também chamada PBP2', que substitui as outras PBPs na membrana, e que têm baixa afinidade não só para a oxacilina como também para os outros antimicrobianos beta-lactâmicos (Schito, 2006).

Desde então as taxas de resistência do *S. aureus* à oxacilina aumentaram vertiginosamente (Maranan et al, 1997; van Belkum, Verbrugh, 2001; Chambers, 2001; Lowy, 2003). No início os MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) estavam restritos a centros médicos de referência e hospitais terciários, mas logo se alastraram para serviços e centros de saúde menores. Estudos de vigilância recentes feitos em várias partes do mundo mostram prevalência variável de MRSA, dependendo do país, e principalmente do hospital ou setor do hospital estudados. Em alguns locais, taxas acima de 80% já foram relatadas (Oliveira et al, 2002; Farr, 2004).

No entanto, o MRSA não pode mais ser considerado um patógeno relacionado exclusivamente às infecções relacionadas aos serviços de saúde. A partir dos anos 90 começaram os relatos de infecções por MRSA adquiridas na comunidade (CA-MRSA: community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) em pacientes sem fatores de risco identificáveis para aquisição de MRSA, ou seja, não tinham contato freqüente, direto ou indireto com serviço de saúde que pudesse explicar a infecção por MRSA associado aos cuidados de saúde (HCA-MRSA: health-care associated

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) (Chambers, 2001; Herold et al., 1998; CDC, 1999; Gorak et al, 1999). Os CA-MRSA já foram descritos em várias regiões do globo, entre elas o Brasil (Ribeiro et al, 2005).

Para os HCA-MRSA, a opção tem sido, nas últimas décadas, os glicopeptídeos, principalmente a vancomicina. Esta droga tem sido uma das principais opções terapêuticas nas infecções causadas por cocos gram positivos multirresistentes, sobretudo *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus* spp. A vancomicina é um antimicrobiano da classe dos glicopeptídeos, que age ligando-se à porção terminal D-ala-D-ala dos precursores do peptídeoglicano (constituente da parede celular bacteriana), inibindo assim a síntese da parede celular (Appelbaum, 2006).

Com o aumento das taxas de resistência do *Staphylococcus aureus* à oxacilina, a prescrição de vancomicina foi e tem sido cada vez mais freqüente, muitas vezes de forma indiscriminada. Era uma questão de tempo para que cepas resistentes a este antimicrobiano surgissem na prática clínica. E aconteceu primeiro com o enterococo.

Os primeiros casos de resistência à vancomicina em enterococos

Em 1988 Leclerq et al, relataram o primeiro isolamento de *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina, de um paciente na França. No mesmo ano Urtle et al relataram 48 isolados de *Enterococcus faecium* e 7 de *Enterococcus faecalis* resistentes à vancomicina, provenientes de um total de 22 pacientes com insuficiência renal crônica no Reino Unido.

O mecanismo de resistência à vancomicina nestes isolados era a substituição da terminação D-ala-D-ala (sítio de ligação do antimicrobiano) por D-ala-D-lac, impedindo assim a ligação da vancomicina. Estas alterações eram codificadas pelo gene *vanA*, presente em um plasmídeo (Leclerq, Courvalin, 1997).

A preocupação então se tornou a possibilidade de transmissão deste elemento genético determinante de resistência de alto grau à vancomicina para o *Staphylococcus aureus*.

Staphylococcus aureus com resistência intermediária à vancomicina (VISA)

Em 1996 foi identificado no Japão o primeiro isolado de *S. aureus* com susceptibilidade reduzida à vancomicina (VISA: vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*) (Hiramatsu et al, 1997). O primeiro VISA foi isolado de uma criança recebendo vancomicina devido a uma infecção de sítio cirúrgico esternal. O isolado não possuía o gene *vanA*. A susceptibilidade reduzida desta cepa foi atribuída à presença de uma parede celular mais espessa que o habitual, contendo peptídeos capazes de se ligar à vancomicina impedindo sua ação (Hanaki et al, 1998; Cui et al, 2000). Outros isolados de VISA foram então relatados em várias partes do mundo (Marlowe et al, 2001), inclusive no Brasil (Oliveira et al, 2001).

Estes isolados apresentavam algumas características peculiares, além da parede celular espessada: pareciam crescer de forma mais lenta do que os *S. aureus* sensíveis à vancomicina e não eram diagnosticados como resistentes pelo teste de disco-difusão com vancomicina (Tenover et al, 1998). Porém a resistência era detectada quando utilizados método de microdiluição em caldo ou placa de agar para *screening* contendo 4 a 6 mcg/mL de vancomicina.

O critério do CDC para diagnóstico dos VISA era, naquele momento, uma concentração inibitória mínima (CIM) de vancomicina de 8 a 16 por microdiluição em caldo, 6 a 16 por Etest e crescimento na placa de *screening* com agar brain heart infusion (BHI) suplementada com 6 mcg/mL de vancomicina. Se dois destes três parâmetros fossem positivos, o isolado era classificado como tendo susceptibilidade reduzida para vancomicina. A maioria destas cepas tinha uma CIM pelo Etest de 6, crescia na placa de BHI suplementada com 6 mcg/mL de vancomicina e tinha uma CIM por microdiluição em caldo que variava de 4 a 8 (Tenover, 2005).

Staphylococcus aureus resistente à vancomicina (VRSA)

Em junho de 2002 o primeiro *S. aureus* com resistência plena à vancomicina (VRSA: vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*) foi identificado em Michigan-EUA (Chang et al, 2003). Foi o primeiro caso conhecido de *S. aureus* resistente à vancomicina que possuía o gene *vanA*. Esta cepa foi obtida de material colhido do orifício de saída de um cateter e de uma

úlceras no pé, de um paciente em diálise. A CIM para vancomicina desta cepa era de 1024 mcg/mL, cerca de 1000 vezes a CIM habitual da vancomicina para *S. aureus*.

O mecanismo pelo qual esta cepa adquiriu o gene *vanA* foi esclarecido logo depois. Envolveu a transferência de um plasmídeo contendo o transposon do gene *vanA*, Tn1546, de um *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina para um *S. aureus* resistente à oxaxilina (MRSA), que já possuía um plasmídeo codificando resistência à gentamicina e produção de beta-lactamase. O transposon foi incluído no plasmídeo estafilocócico e o restante do plasmídeo enterocócico perdeu-se (Weigel et al, 2003). Este novo plasmídeo manteve a capacidade de ser transmitido para outros estafilococos e de expressar de forma plena a resistência à vancomicina (Severin et al, 2004)

Centenas de cultura de vigilância foram realizadas pelo Departamento de Saúde coletiva de Michigan e pelo CDC em pacientes, profissionais de saúde, família e amigos que tiveram contato com o paciente. Nenhuma foi positiva para VRSA (Chang et al, 2003).

Apenas dois meses depois um segundo VRSA foi isolado na Pennsylvania-EUA (CDC, 2002) e uma terceira cepa de VRSA foi descrita em Nova Iorque-EUA depois de mais um ano e meio (CDC, 2004). O quarto, quinto e sexto isolados de VRSA foram também isolados em Michigan, o último em janeiro de 2006 (Somsel, 2006).

Recentemente, foram alterados os *breakpoints* de concentração inibitória mínima para vancomicina recomendados pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), antigo NCCLS. Os antigos e novos *breakpoints* são mostrados na Tab. 2 (CLSI, 2005; CLSI, 2006). Essa mudança refletiu algumas evidências da literatura de que infecções causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* com CIM de 4 µg/mL, antes classificadas como susceptíveis à vancomicina, talvez não tivessem boa resposta com vancomicina (Fridkin et al, 2003; Tenover, 2005).

Há algumas novas opções de antimicrobianos com atividade contra estas cepas VISA e VRSA (Hancock, 2005). Entre eles temos o linezolid,

Tabela 2

Breakpoints de concentração inibitória de vancomicina para *Staphylococcus aureus* recomendados pelo CLSI no ano de 2005 e 2006 (em µg/mL)

	Sensível	Intermediário	Resistente
2005	≤ 4	8-16	≥ 32
2006	≤ 2	4-8	≥ 16

Fonte: CLSI 2005 e CLSI 2006.

antimicrobiano da classe das oxazolidinonas; o quinupristin-dalfopristin, que é uma associação de estreptograminas; o lipopeptídeo cíclico daptomicina; a tigeciclina, uma gliciliclina de amplo espectro, derivada das tetraciclinas; a telavancina, um lipoglicopeptídeo; e alguns novos glicopeptídeos, como oritavancin e dalbavancin (Hancock, 2005; Segreti, 2005; Stryjewski, 2005). Entretanto, mesmo com o surgimento destas novas opções terapêuticas, é preciso prevenir a disseminação destas cepas. Para isso, é vital evitar o uso de vancomicina de forma abusiva e desnecessária, e instituir vigilância epidemiológica estrita, sobretudo nos serviços de saúde.

Referências bibliográficas

- Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. [Review] Clin Microbiol Infect 2006;12(Suppl.1):16-23.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*- Minnesota and North Dakota, 1997-1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999;48:707-10.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-Pennsylvania, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:902.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-New York, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004;53:322-3.
- Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? [Review] Emerg Infect Dis 2001;7:178-82.
- Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. N Engl J Med 2003;348:1342-7.
- CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Fifteenth informational supplement. CLSI document M100-S15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, Pennsylvania, Estados Unidos, 2005.
- CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement. CLSI document M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, Pennsylvania, Estados Unidos, 2006.
- Cui L, Murakami H, Kuwahara-Arai K, Hideaki H, Hiramatsu K. Contribution of a thickened cell wall and its glutamine nonamidated component to the vancomycin resistance expressed by *Staphylococcus aureus* Mu50. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2276-85.
- Farr BM. Prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. [Review] Curr Opin Infect Dis 2004;17:317-22.
- Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, Mohammed J, Jarvis WR, Perl TM, et al. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. Clin Infect Dis 2003; 36:429-39.
- Gorak EJ, Yamada SM, Brown JD. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risk factors. Clin Infect Dis 1999;29:797-800.
- Hanaki H, Kuwahara-Arai K, Boyle-Vavra S, Daum RS, Labischinski H, Hiramatsu K. Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains Mu3 and Mu50. J Antimicrob Chemother 1998;42:199-209.
- Hancock REW. Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens. [Review] Lancet Infect Dis 2005;5:209-18.
- Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. JAMA 1998;279:593-8.
- Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997;40:135-6.
- Jessen O, Rosendal K, Bulow P, Faber V, Eriksen KR. Changing staphylococci and staphylococcal infections: A ten-year study of bacteria and cases of bacteremia. N Engl J Med 1969;281:627-35.
- Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med 1988; 319:157-61.
- Leclercq R, Courvalin P. Resistance to glycopeptides in enterococci. Clin Infect Dis 1997;24:545-56.
- Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. [Review] J Clin Invest 2003;111:1265-73.
- Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in Staphylococci. Epidemiology, molecular mechanisms and clinical relevance. [Review] Infect Dis Clin North Am 1997;11:813-49.
- Marlowe EM, Cohen MD, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Practical strategies for detecting and confirming vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*: a tertiary-care hospital laboratory's experience. J Clin Microbiol 2001;39:2637-9.
- Oliveira GA, Dell'Aquila AM, Masiero RL, Levy CE, Gomes MS, Cui L, et al. Isolation in Brazil of nosocomial *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:443-8.
- Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistance *Staphylococcus aureus*. [Review] Lancet Infect Dis 2002;2:180-9.
- Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho MC, Berquó L, Ferreira FA, Santos RNS, et al. First report of infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. J Clin Microbiol 2005;43:1985-8.
- Schito GC. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. [Review] Clin Microbiol Infect 2006;12(Suppl. 1):3-8.
- Segreti J. Efficacy of current agents used in the treatment of gram-positive infections and the consequences of resistance. Clin Microbiol Infect 2005;11(Suppl. 3):29-35.
- Severin A, Tabei K, Tenover F, Chung M, Clarke N, Tomasz A. High level oxacillin and vancomycin resistance and altered cell wall composition in *Staphylococcus aureus* carrying the staphylococcal *mecA* and the enterococcal *vanA* gene complex. J Biol Chem 2003;279:3398-407.
- Somsel P. The bugs fight back: VRSA, CA-MRSA and QRNG. [online] LabLink - Michigan Department of Community Health - Bureau of Laboratories. Available from: http://www.michigan.gov/documents/Vol11no1_150647_7.pdf (2006).
- Stryjewski ME, O'Riordan WD, Lau WK, Pien FD, Dunbar LM, Vallee M, et al. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft-tissue infections due to gram-positive bacteria. Clin Infect Dis 2005;40:1601-7.
- Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, Steward CD, Stocker SA, Hancock GA, et al. Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. J Clin Microbiol 1998;36:1020-7.

Tenover FC. The real vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* has arrived. Clin Microbiol Newslett 2005;27:35-40.

Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci [Letter]. Lancet 1988;1:57-8.

van Belkum A, Verbrugh H. 40 years of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. MRSA is here to stay-but it can be controlled [Editorial]. BMJ 2001;323:644-5.

Weigel LM, Clewell DB, Gill SR, Clark NC, McDougal LK, Flannagan SE, et al. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. Science 2003;302:1569-71.

Data de recebimento: 08/06/2006

Data de Aprovação: 09/07/2006