

***Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido na comunidade: um problema mundial**

Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a global problem
Staphylococcus aureus meticilino-resistente adquirido en la comunidad: un problema mundial

Síntia de Souza Evangelista¹, Adriana Cristina de Oliveira^{II}

¹ Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, Centro de Saúde Conjunto Santa Maria. Belo Horizonte-MG, Brasil.

^{II} Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem, Departamento de Enfermagem Básica. Belo Horizonte-MG, Brasil.

Submissão: 04-11-2014 **Aprovação:** 15-01-2015

RESUMO

Infecções por *Staphylococcus aureus* de origem comunitária (CA-MRSA) tem chamado atenção mundialmente inclusive no Brasil. **Objetivo:** descrever a epidemiologia dos casos de CA-MRSA no Brasil de forma a compreender sua ocorrência, fatores de risco associados e formas de manejo em relação à situação mundial. **Método:** revisão integrativa e para seleção dos estudos utilizou-se as bases de dados: Scopus, Science direct, Isi Web of Knowledge, PUBMED e BVS. **Resultados:** foram identificados dez artigos nacionais que descreveram 21 casos de CA-MRSA principalmente em crianças, adolescentes e adultos com quadro de infecção de pele e tecidos moles evoluindo para infecções graves relacionados ao clone *Oceania Southwest Pacific Clone* (OSPC) que resultaram em hospitalização. **Conclusão:** apesar do CA-MRSA ser considerado um micro-organismo de relevância mundial verificou-se a escassez de dados publicados sobre sua epidemiologia no Brasil, o que dificultam o delineamento da realidade do país frente ao CA-MRSA.

Descritores: Infecções Comunitárias Adquiridas; Farmacorresistência Bacteriana; Controle de Infecções; *Staphylococcus Aureus* Resistente à Meticilina.

ABSTRACT

Infections by Community acquired *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) have drawn attention worldwide, including Brazil. **Objective:** to describe the epidemiology of CA-MRSA cases in Brazil order to understand its occurrence, risk factors and forms of management in the country compared with the worldwide situation. **Method:** literature review and for articles selection considering the databases: Scopus, Science Direct, Isi Web of Knowledge, PubMed and BVS. **Results:** ten national articles describing 21 cases of CA-MRSA were identified, mostly in children, adolescents and adults with skin and soft tissue infection progressing to severe infections related to *Oceania Southwest Pacific Clone* (OSPC) leading to hospitalization. **Conclusion:** although CA-MRSA is considered a global important microorganism we found a lack of published data about its epidemiology in Brazil, which hinder the design of the reality of the country against CA-MRSA.

Key words: Community Acquired Infections; Drug Resistance, Bacterial; Infection Control; Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*.

RESUMEN

Infecciones por *Staphylococcus aureus* de la comunidad han llamado la atención a nivel mundial incluso en Brasil. **Objetivo:** describir la epidemiología de los casos de CA-MRSA en Brasil con el fin de entender su incidencia, factores de riesgo y formas de gestión en relación con la situación mundial. **Método:** revisión integrativa de la literatura, con consulta a las bases de datos: Scopus, Science Direct, ISI Web of Knowledge, PubMed y BVS. **Resultados:** se identificaron diez artículos nacionales que describen casos de CA-MRSA que atacan a niños, adolescentes y adultos, con cuadro de infección en la piel y tejidos blandos evolucionando hasta infecciones graves relacionadas con el clone *Oceania Southwest Pacific Clone* (OSPC) que resultaron en hospitalización. **Conclusión:** a pesar del CA-MRSA ser considerado un microorganismo de importancia mundial se comprobó la escasez de datos publicados sobre su epidemiología en Brasil, lo que dificulta el delineamiento de la realidad del país frente el CA-MRSA.

Palabras clave: Infecciones Comunitarias Adquiridas; Farmacorresistencia Bacteriana; Control De Infecciones; *Staphylococcus Aureus* Resistente a Meticilina.

AUTOR CORRESPONDENTE Sintia Souza Evangelista E-mail: sintiaufmg@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria Gram-positiva, presente em diversas partes do corpo humano como fossas nasais, garganta, intestinos e pele podendo causar infecções quando há rompimento de barreira cutânea⁽¹⁾. O epitélio nasal se destaca como o local de maior colonização, cuja prevalência chega, em média, a 40% na população adulta. Como parte da microbiota humana, a referida bactéria não constitui um risco, podendo ser carreada por um longo período sem prejuízos a saúde dos indivíduos⁽²⁾.

Contudo, em situações de imunossupressão a presença de *Staphylococcus aureus* pode favorecer a ocorrência de infecção⁽¹⁾. Em geral, estes micro-organismos estão associados a infecções de pele e tecidos moles podendo também ocasionar doenças mais graves e até mesmo fatais⁽²⁾.

O *Staphylococcus aureus* constitui um agente de grande preocupação dentro da abordagem da resistência aos antibióticos desde a década de 1960, emergindo imediatamente após a introdução da penicilina⁽³⁾. A resistência adquirida à oxacilina, análogo da metilino nos Estados Unidos, justifica a sigla em inglês MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) utilizada para identificá-los.

As infecções por MRSA foram consideradas um problema predominantemente hospitalar até a década de 1980, quando foram registrados os primeiros casos por cepas de origem comunitária ou CA-MRSA (*Community-Acquired*). Desde então, cepas de MRSA exibindo características genéticas e fenotípicas diferentes das apresentadas pelas cepas hospitalares, HA-MRSA (*Healthcare-Acquired*), passaram a ser identificadas na comunidade causando infecções em pessoas saudáveis, não expostas aos habituais fatores de risco, resultando na mudança da epidemiologia destes micro-organismos⁽³⁾.

Apesar de terem sido registrados os primeiros casos desde a década de 1940 a resistência bacteriana ainda constitui um problema bastante atual e de tamanha relevância que justificou sua proposição pela Organização Mundial de Saúde como um desafio global pela Aliança Mundial para Segurança do Paciente em 2008⁽⁴⁾.

Micro-organismos resistentes de origem na comunidade têm sido reconhecidos como patógenos importantes cuja incidência tem crescido em diversas partes do mundo. Infecções por CA-MRSA tem chamado a atenção devido sua rápida emergência⁽⁵⁾, aumento na prevalência⁽⁶⁾ e potencial para causar infecções graves⁽⁷⁾. No entanto, apesar deste avanço, no Brasil ainda não se tem uma discussão bem estabelecida sobre estes micro-organismos que proporcione uma maior divulgação do cenário, prevalência e aspectos relacionados à prevenção. Neste sentido, questiona-se, *qual a situação nacional em relação à ocorrência e disseminação do CA-MRSA?*

Assim, propõem-se como objetivo descrever a epidemiologia dos casos de CA-MRSA identificados no Brasil de forma a compreender sua ocorrência, fatores de risco associados e manejo em relação à situação mundial.

METODOLOGIA

Tratou-se de uma revisão integrativa, que procurou identificar estudos relativos à ocorrência de infecções por CA-MRSA

no Brasil a fim de descrever a epidemiologia destes casos em relação à literatura mundial. Optou-se por este delineamento, por ser um tema pouco abordado no Brasil e, sobretudo pela necessidade de se conhecer a situação nacional de forma a possibilitar reflexões sobre medidas de prevenção e controle diante da rápida emergência deste micro-organismo no cenário mundial.

A seleção dos artigos ocorreu por consulta às seguintes bases de dados: Scopus, Science direct, Isi Web of Knowledge, PUBMED (Biblioteca Nacional de Medicina) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) que abrange as bases LILACS, IBICS, MEDLINE, Cochrane e SciELO. Utilizou-se os descritores em Ciências da Saúde (decs.bvs.br) nos idiomas inglês e português, respectivamente apresentados a seguir: *community-acquired infections; drug resistance, bacterial; infection control; methicillin resistente Staphylococcus aureus* e infecções comunitárias adquiridas, farmacoresistência bacteriana, controle de infecções, *Staphylococcus aureus* resistente à metilino isoladamente e associados pelo conector AND.

A pesquisa dos artigos foi realizada a partir de 2007, ano em que foi publicado o *Guideline for Isolation Precaution*⁽⁸⁾ que alterou a nomenclatura infecções hospitalares para Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS). A nova definição mostra-se mais adequada a realidade atual, pois amplia o conceito anterior alertando para a possibilidade de ocorrência destes agravos fora do ambiente hospitalar.

Como critério de inclusão foram selecionados artigos originais, independente do delineamento utilizado, que abordassem o perfil epidemiológico do indivíduo ou grupo acometido, patogênese e/ou repercussões clínicas, fatores de risco, medidas de prevenção, controle e tratamento recomendados nestes casos, desde que realizados em território brasileiro, independente no idioma de publicação ou delineamento utilizado.

Excluíram-se artigos referentes a IRAS no ambiente hospitalar de manifestação na comunidade associadas ao CA-MRSA e aquelas cujas infecções foram definidas como comunitárias apenas de acordo com as características fenotípicas e microbiológicas das cepas e não de acordo com o local de origem da infecção.

Inicialmente identificou-se 482 publicações. Deste total, 95 foram selecionadas considerando-se o título, sendo excluídas seis repetidas. Após leitura dos resumos/abstracts foram selecionadas 42, sendo que 21 destas se referiam diretamente ao tema do estudo, e apenas dez tratavam de artigos realizados no Brasil, conforme critérios de inclusão previamente definidos.

A coleta de dados foi realizada de forma sistemática após a leitura e análise dos artigos, previamente selecionados, por meio de um roteiro elaborado pelas autoras e os resultados apresentados nos Quadros 1 e 2, de forma descritiva.

RESULTADOS

Foram identificadas dez publicações, apresentadas no Quadro 1, que atenderam aos critérios de seleção previamente definidos.

Quadro 1 – Perfil dos estudos selecionados durante o levantamento bibliográfico (2007-2008), Belo Horizonte, 2014

ID	Local de estudo	Período de publicação	Ano	Objetivo	Tipo de estudo
(9)	Rio de Janeiro Porto Alegre	Diagn Microbial Infect Dis	2007	Descrever a detecção de isolados de OSPC no Rio de Janeiro e a emergência de outro clone internacional de CA-MRSA no Brasil.	Estudo multicêntrico
(10)	Rio de Janeiro	Braz J Infect Dis	2008	Descrever o primeiro caso de endocardite ocasionado por CA-MRSA no Brasil.	Estudo de caso
(11)	Porto Alegre	Rev Soc Bras Med Trop	2009	Descrever um caso de sepse em criança, complicado com pneumonia secundária a lesão em partes moles por CA-MRSA no sul do Brasil.	Estudo de caso
(11)	Rio de Janeiro	Braz J Med Biol Res	2009	Descrever o primeiro caso bem caracterizado de uma infecção severa por CA-MRSA em uma criança no Rio de Janeiro.	Relato de caso
(12)	São Paulo	Rev Soc Bras Med Trop	2009	Descrever um caso de pneumonia necrotizante por CA-MRSA, no qual não se identificou a toxina PVL.	Estudo de caso
(13)	Porto Alegre	Diagn Microbiol Infect Dis	2009	Revisar as características clínicas e epidemiológicas de pacientes com isolados de SCC mec IV atendidos em um hospital de Porto Alegre e avaliar a epidemiologia molecular destes isolados.	Caso Clínico
(14)	Recife	An Bras Dermatol	2012	Avaliar o perfil de resistência antimicrobiana de <i>Staphylococcus aureus</i> obtidos a partir de pacientes ambulatoriais com infecção de pele e partes moles.	Series de casos
(15)	Salvador	Braz J Infect Dis	2013	Descrever o espectro de doenças adquiridas na comunidade apresentadas por pacientes infectados com <i>Staphylococcus aureus</i> e comparar pacientes infectados com MSSA e MRSA.	Coorte retrospectiva
(16)	São Paulo	Diagn Microbial Infect Dis	2013	Relatar um caso de sepse por MRSA em paciente do sexo masculino de 16 anos, proveniente de uma pequena cidade do interior do Brasil.	Estudo de caso
(17)	Rio Grande do Sul	Rev AMRGS	2013	Descrever um caso clínico, com revisão da literatura, em vista da importância da suspeição diagnóstica e consequente uso precoce de glicopeptídeos.	Estudo de caso

ID: artigos identificados de acordo com número de citação na referência bibliográfica.

Quadro 2 – Caracterização dos casos de CA-MRSA isolados no Brasil entre 2007 e 2014

Nº casos	Idade ou Faixa etária	Infecção primária	Infecção Secundária	ATB	Tempo de internação	Condição à alta	Características do Clone	ID
1	7a	Abscesso cutâneo	Sepse/Pneumonia/ Osteomielite/ Abscessos hepáticos e pulmonares	CLI GEN	50d	Cura	OSPC SCC mec IV PVL positivo	(1)
2	10a	Furunculose	Choque Séptico/ Pneumonia com empiema pleural/ Endocardite/ Osteomielite	VAN CLI TEI	66d	Cura	OSPC SCC mec IV PVL positivo	(11)
3	17a	Infecção de vias aéreas superiores	Broncopneumonia/ Choque séptico	TEI MER	72d	Cura	OSPC SCC mec IV Hemolisina Enterotoxina O	(12)
4	27a	Abscesso cutâneo	Endocardite infecciosa	CEF VAN	90d	Cura	SCC mec IV PVL positivo	(10)

Continua

Quadro 2 (cont.)

Nº casos	Idade ou Faixa etária	Infecção primária	Infecção Secundária	ATB	Tempo de internação	Condição à alta	Características do Clone	ID
5	3-56a	Abscesso cutâneo	ND*	ND*	ND*	ND*	OSPC SCC mec IV PVL positivo Enterotoxina E	(9)
6		Abscesso cutâneo						(9)
7		Abscesso cutâneo						(9)
8		Epididimo-orquite						(9)
9		Artrite séptica						(9)
10	21a	Abscesso axilar	ND*	CEF	ND*	Cura	OSPC SCC mec IV PVL positivo	(13)
11	46a	Pústulas		SXT	35d			(13)
12	50a	Abscesso		CFT CLI	ND*			(13)
13	47a	Furúnculo	ND*	ND*	0d	ND*	ND*	(14)
14	14d	Pneumonia	ND*	CFL AMI OXC	19d	Cura	ND*	(15)
15	16d	Pneumonia	ND*	PEN AMI	12d	Cura	ND*	(15)
16	3a	Dactilite	ND*	Não	7d	Cura		(15)
17	05m	Piodermite	ND*	OXC	15d	Cura		(15)
18	2-20a	ND*	ND*	VAN	ND*	ND*		(15)
19	2-20a	ND*	ND*	VAN	ND*	Óbito		(15)
20	16a	Abscesso	Orquite/ Pneumonia/ Sepse grave.	CFP VAN IMI SUT	42d	Cura	ST5-5 spat311 SCC mec IV PVL positivo Enterotoxina A	(16)
21	38a	Pneumonia grave	ND*	VAN PTZ	Entre 14d e 21d	Cura	PVL positivo	(17)

ID: Referência Bibliográfica; ATB: Antibiótico; AMI: Amicacina; CEF: Cefalexina; CFL: Cefalotina; CFP: Cefepime; CFT: Ceftriaxona; CIP: Ciprofloxacino; CLI: Clindamicina; GEN: Gentamicina; IMI: Imipenem; MER: Meropenem; OXC: Oxacilina; PEN: Penicilina; PTZ: Piperacilina/tazobactam; SUT: Sulfametoxazol/Trimetropina; TEL: Teicoplanina; VAN: Vancomicina; ND* - Informação não descrita no estudo analisado.

Predominaram como delineamento destes artigos publicações do tipo estudo de caso, caso clínico ou série de casos (8/10) e sete artigos foram publicados em periódicos nacionais. Todos os casos foram relatados em grandes centros urbanos do sul, sudeste e nordeste do Brasil com exceção de um proveniente do interior de São Paulo⁽¹⁶⁾. Os casos de infecção por CA-MRSA descritos nos estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram compilados e estão apresentados no Quadro 2.

Os pacientes acometidos foram numerados sequencialmente de 1 a 21 identificando-se a idade ou faixa etária, foco primário de infecção e infecções secundárias, antibióticos utilizados durante o tratamento, tempo de internação, condição à alta, características do clone isolado e referência bibliográfica do artigo.

Dentre os 10 artigos incluídos no estudo, foram descritos 21 casos de infecção por CA-MRSA. Houve um predomínio de casos ocorridos em crianças, adolescentes e adultos

evidenciado pelo relato de casos nesta faixa etária nos artigos analisados e nenhum relato entre idosos acima de 60 anos.

Em sua maioria estes pacientes foram acometidos inicialmente por infecção de pele e tecidos moles em região com trauma local prévio evoluindo posteriormente com complicações graves como sepse^(1,11-12), endocardite⁽¹⁰⁾, pneumonia necrotizante⁽¹²⁾, orquite^(9,16) e osteomielite^(1,11). Estes pacientes necessitaram de um tempo de internação prolongado que se estendeu até 90 dias em um dos casos⁽¹⁰⁾ sendo a média estimada de aproximadamente 40 dias. Com exceção de um paciente que evoluiu a óbito⁽¹⁵⁾ todos os demais receberam alta por cura, no entanto, um deles após a alta permaneceu com dreno torácico e ileostomia⁽¹²⁾ e outro esplenectomizado⁽¹⁰⁾.

Quanto à caracterização genotípica dos micro-organismos, nos estudos que forneceram identificação, o clone de CA-MRSA mais comumente isolado foi o *Oceania Southwest Pacific*

Clone (OSPC) não relatado em apenas uma publicação⁽¹⁶⁾, o *Staphylococcal cassette chromossome* (SCC) mec tipo IV da mesma forma não foi isolado em apenas um estudo⁽¹⁷⁾ e todas as cepas relatadas nos estudos foram positivas para o gene que codifica a exotoxina Panton-Valentine Leucocidin (PVL). Outras toxinas também produzidas pelas cepas analisadas nestes estudos foram hemolisina, enterotoxina O⁽¹²⁾, E⁽⁹⁾ e A⁽¹⁶⁾.

DISCUSSÃO

Visando uma melhor compreensão da análise e discussão, os dados foram agrupados de acordo com os seguintes subtemas: perfil epidemiológico dos indivíduos/grupos acometidos, patogênese, repercussões clínicas e medidas de tratamento bem como possíveis medidas de prevenção e controle destes casos.

Perfil epidemiológico dos indivíduos/grupos acometidos

A maioria dos artigos foram publicados no ano de 2009 (4/10) sendo que no último ano de busca (2014) não foi identificada nenhuma publicação. Tal fato, reflete o caráter dinâmico do problema da resistência bacteriana que avança rapidamente com o isolamento de novas cepas, antes desconhecidas, refletindo os múltiplos micro-organismos que merecem atenção dentro deste tema.

Predominaram no Brasil, os casos descritos em crianças, adolescente e adultos jovens com lesão cutânea prévia, evoluindo com complicações. Chama a atenção que a presença de fatores de risco para aquisição de infecções não foi abordada nestas publicações.

Em estudos internacionais as infecções por CA-MRSA têm sido registradas desde a década de 1980. Estes estudos apontam para a ocorrência destas infecções principalmente em populações saudáveis, bem definidas, vivendo ou expostas a condições de aglomerações, com estrito contato físico entre elas e com pouco ou nenhum contato com serviços de saúde⁽²⁾ sendo comumente registrada em crianças⁽¹⁸⁻²⁰⁾ e adultos jovens^(3,21). No entanto, no que se refere à descrição do perfil epidemiológico de indivíduos acometidos por infecção por CA-MRSA no Brasil, em virtude do reduzido número de publicações referentes a este tema, ainda não é possível traçá-lo.

No cenário mundial, uma incidência maior destas infecções foi demonstrada em aborígenes na Austrália⁽²¹⁾ e em homossexuais do sexo masculino nos Estados Unidos⁽²²⁾ quando comparados a população em geral. Na Dinamarca, estudo realizado entre os anos de 1999 e 2006, identificou 35,6% e 3% de infecções por CA-MRSA respectivamente em indivíduos estrangeiros e pacientes com história de viagem recente a áreas de alta endemicidade (Estados Unidos, Tailândia, Filipinas e países mediterrâneos)⁽⁶⁾. E, ainda, atletas também foram apontados como indivíduos mais propensos para aquisição e disseminação de CA-MRSA devido à frequência de contato entre eles, compartilhamento de itens e lesões frequentes de pele⁽²³⁾.

Quanto aos possíveis fatores relacionados à casos de infecção/colonização por CA-MRSA estudos internacionais descrevem sua associação com frequente contato físico, ruptura da integridade da pele, compartilhamento de itens⁽²³⁾, condições de moradia e higiene precárias, uso prévio de antibióticos^(21,24)

uso de drogas ilícitas, multiplicidade de parceiros sexuais⁽²²⁾, colonização nasal por CA-MRSA, não possuir ensino superior, infecção de pele por MRSA anterior, contato prévio com trabalhadores de saúde⁽²⁴⁾ e contato com indivíduos provenientes de áreas de alta endemicidade⁽⁶⁾.

A ocorrência destas infecções, assim como os casos de colonização, variam geograficamente⁽⁷⁾ e ao longo do tempo. Em São Francisco, a incidência anual de infecções por USA 300, cepa de CA-MRSA comum nos EUA, foi estimada em 275 casos/100.000 habitantes⁽²²⁾. Na Dinamarca a incidência de infecções por CA-MRSA cresceu de 0,21 para 2,81/100.000 habitantes entre 1999 e 2006 tendo excedido no último ano a incidência de infecções por cepas de HA-MRSA⁽⁶⁾. Vale ressaltar que, neste país, infecções por MRSA foram sistematicamente reportadas ao *Statens Serum Institut* (SSI) por médicos e generalistas para caracterização desde 1986. Estes dados, no entanto reforçam a importância da comunicação dos casos em território nacional de forma a favorecer a adoção precoce de medidas considerando-se que a prevalência deste micro-organismo no país não é conhecida.

Patogênese

No Brasil, cepas de CA-MRSA, principalmente o clone OSPC, estiveram associadas a casos de infecções comunitárias. Contudo infecções por CA-MRSA no território nacional, não se limitaram ao ambiente comunitário sendo identificadas também em IRAS relacionadas aos clones USA 300 e USA 400 no Rio de Janeiro e Porto Alegre^(9,25) sendo estes também importantes clones identificados internacionalmente^(3,7,24).

As infecções por CA-MRSA ocorrem por invasão dos tecidos e subsequente processo inflamatório, contudo encontra grande importância na expressão de fatores de virulência e produção de toxinas. Desta forma, essas infecções podem associar-se a manifestações clínicas até mesmo mais graves que aquelas observadas em infecções causadas por cepas de HA-MRSA⁽²⁶⁾.

As cepas de CA-MRSA podem produzir até 18 toxinas diferentes daquelas encontradas nas cepas hospitalares incluindo PVL, γ hemolisina, enterotoxina estafilocócica B⁽¹⁸⁾ e o elemento móvel catabólico de arginina (ACME)⁽¹⁹⁾. Dentro dos casos associados a ocorrência de infecções no Brasil, todas as cepas isoladas foram positivas para o gene que codifica a exotoxina PVL enquanto algumas exibiram a capacidade de produzir hemolisina e as enterotoxinas O⁽¹²⁾, E⁽⁹⁾ e A⁽¹⁶⁾.

O PVL constitui-se um dos fatores de virulência mais comum entre as cepas de CA-MRSA e relaciona-se com a lise de neutrófilos e subsequentes danos aos tecidos subjacentes⁽¹⁹⁾. Codificado através dos genes *LukF* e *LukS*⁽¹⁾ o PVL está presente em grande parte das cepas de CA-MRSA e sua prevalência varia geograficamente⁽¹⁰⁾. Ele tem sido identificado em cepas envolvidas em casos de infecções graves⁽¹⁾ principalmente pulmonares e de pele⁽¹⁹⁾. Apesar de associações significativas entre pneumonia necrotizante e cepas de CA-MRSA PVL positivas terem sido demonstradas⁽¹⁸⁾, a mesma relação não foi observada por Geng et al (2010). Desta forma, ainda permanece controverso se de fato tal toxina constitui-se como principal fator de virulência nestas cepas.

CA-MRSA se caracteriza ainda por possuir ilhas genéticas conhecidas como *SCCmec* do tipo IV e, em menor grau, tipo V^(1-2,5,19) ou novos variantes⁽²⁾. No *SCCmec* esta contido o gene do *mec A*⁽¹⁹⁾,

envolvido na produção da proteína ligadora à penicilina (PBP2a), responsável pela resistência aos antibióticos β lactâmicos⁽²⁾.

O SCCmec tipo IV, encontrado na totalidade das cepas identificadas nos estudos nacionais avaliados, é um dos menores cassetes cromossômicos conhecidos⁽¹⁻²⁾ perdendo genes de resistência e apresentando susceptibilidade a várias classes de não β lactâmicos⁽¹²⁾. Seu tamanho reduzido facilita sua intensa transferência horizontal entre as cepas⁽²⁶⁾ o que pode ter contribuído para a origem destes micro-organismos através da aquisição do SCCmec por cepas de *Staphylococcus aureus* multi sensíveis (MSSA) com posterior disseminação destes clones no ambiente⁽⁵⁾. Esta teoria é apoiada pelo estudo de Tong et al (2009) que demonstraram o comportamento similar entre cepas de CA-MRSA e MSSA.

Em cepas de USA 300 observou-se que os genes codificadores do SCCmec tipo IV encontram-se fisicamente ligados aos codificadores da toxina tipo I ACME tendo sido observado em modelos experimentais em animais uma redução da patogenicidade destas cepas após a deleção deste elemento⁽²⁷⁾.

O tipo de elemento genético associado à resistência a metilino e o perfil de toxinas produzidos são importantes para identificar linhagens de CA-MRSA a partir de métodos moleculares como MLST (*Multilocus Sequence Typing*) ou PFGE (*Pulsed-field Gel Electrophoresis*)⁽⁷⁾ permitindo a classificação das cepas em diferentes clones como: *Pacific clone* - ST59, *OSPC* - ST30, *European clone* - ST80, *Pandemic clone USA 300* - ST8, *Midwest clone* (ST1). Contudo, a classificação destas cepas ainda constitui-se um desafio na abordagem destes micro-organismos uma vez que nenhum destes critérios conhecidos são exclusivos para cepas de CA-MRSA⁽²⁾.

Repercussões Clínicas

No Brasil, casos graves de infecções por CA-MRSA como endocardite infecciosa⁽¹⁰⁾, sepse^(1,11,16) e pneumonia necrotizante⁽¹²⁾ foram registrados nas regiões sul, sudeste e nordeste do país. Em geral estes pacientes evoluíram com admissão em serviço de urgência, internação por períodos prolongados e até mesmo óbito.

Em crianças hospitalizadas em Taiwan os quadros infecciosos relacionadas a CA-MRSA incluíram de forma semelhante aos descritos no Brasil complicações como sepse, pneumonia necrotizante, osteomielite/artrite com ou sem embolia pulmonar séptica, piomiosite e fascíte necrotizante sendo que 29% delas desenvolveram choque ou doença grave e permaneceram em média 18 dias em unidade de tratamento intensivo⁽¹⁸⁾. Além disso, 36,4% das crianças com pneumonia primária apresentaram pneumonia necrotizante com empiema associado. Episódios de síndrome da hemorragia aguda em pneumonia necrotizante vem largamente sendo associadas a cepas de CA-MRSA acometendo crianças⁽²⁰⁾ geralmente após quadro gripal⁽⁷⁾.

Os quadros de fascíte necrotizante caracterizam-se pela presença de dor, edema, eritema e posterior aparecimento de lesões bolhosas locais e deve ser considerada quando há infecção de partes moles associada a sinais de toxicidade sistêmica⁽¹⁹⁾.

Medidas de tratamento

Na abordagem terapêutica, a seleção de antimicrobianos deve ser realizada de acordo com o sítio de infecção e

o padrão de sensibilidade do micro-organismo. Cepas de CA-MRSA são tipicamente sensíveis a vários antibióticos demonstrando resistência aos β lactâmicos além de uma ou duas outras drogas⁽²²⁾, diferentemente das cepas de HA-MRSA, resistentes a múltiplos antibióticos⁽³⁾.

No Brasil, os antimicrobianos mais utilizados para tratamento de infecções por CA-MRSA no âmbito hospitalar foram vancomicina e clindamicina. Outros estudos internacionais reportam que Sulfametoxazol/trimetopina e clindamicina vêm sendo amplamente utilizadas no tratamento de infecções por CA-MRSA em pacientes ambulatoriais enquanto a vancomicina tem sido a principal droga de escolha no tratamento hospitalar⁽²⁸⁾, sepse, afecção pulmonar ou multifocais⁽¹⁹⁾ e infecção do sistema nervoso e/ou na presença de endocardite^(11,29). Em infecções de pele e tecidos moles a incisão e drenagem precoces com ressecção ampla dos tecidos necróticos se mostraram críticas para o sucesso do tratamento^(19,29). Pacientes submetidos a drenagem associada a antibioticoterapia apresentaram uma taxa de falha de 25% comparado com 60% de falha em pacientes que receberam apenas drenagem⁽²⁸⁾.

Além destas, fluoroquinolonas, linezolida, minociclina, teicoplanina, tigeciclina e daptomicina constituem-se opções terapêuticas para o tratamento de infecções por CA-MRSA^(3,29).

Contudo, um aumento na resistência a antibióticos não β lactâmicos tem sido observado pelo mundo nos últimos anos. Na China, em crianças com pneumonia por CA-MRSA foram identificados perfis de resistência à vancomicina de 100%, a três ou mais drogas de 73%, quatro ou mais 65,4% e a cinco ou mais 55,8%⁽²⁸⁾. Importante destacar que o alto índice de resistência a clindamicina e eritromicina verificados neste estudo foram associados pelos pesquisadores a grande utilização no país destas drogas neste grupo etário. Estudo realizado na Dinamarca identificou que aproximadamente 50% das cepas de CA-MRSA avaliadas eram multirresistentes, ou seja, resistentes a oxacilina e/ou canamicina (53,6%), ácido fusídico (44,4%), tetraciclina (43,8%), estreptomina (37,1%), eritromicina (27%), clindamicina (18,8%), fluoroquinolonas (18%), rifampicina (2%) e glicopeptídeos(0,5%)⁽⁶⁾.

Medidas de prevenção e controle

Embora não tenham sido alvo de investigação desse estudo, chamou a atenção o fato de que medidas de prevenção não foram abordadas em nenhum dos artigos nacionais analisados considerando que são aspectos extremamente importantes para a discussão da ocorrência do CA-MRSA.

Por outro lado, as medidas de prevenção das infecções por CA-MRSA verificadas em literatura internacional foram múltiplas e destacadas pelos estudos como forma de conter o avanço da sua disseminação. A prevenção e controle da disseminação de CA-MRSA abrange as recomendações gerais aplicáveis para o controle de infecções como a vigilância a micro-organismos multirresistentes, padronização de protocolos e racionalização no uso de antibióticos, ações educativas junto a profissionais de saúde, aplicações de precauções de contato e higiene de mãos, coorte para pacientes infectados ou colonizados e descolonização quando há indicação, investimento em métodos de análise mais sensíveis, rápidos e

de fácil utilização para detecção de pacientes infectados ou colonizados^(5,26) além de manutenção de curativo sobre lesões até a cura⁽³⁰⁾.

Na comunidade, estratégias como intensificar medidas de higiene ambiental e pessoal, em especial das mãos, além da utilização de curativo sobre a lesão nos domicílios, devem ser incentivadas^(19,24,30). Para pessoas em situação de aglomerações ou confinamento recomenda-se a lavagem de roupas e toalhas frequente evitando-se o compartilhamento destes itens, além do uso de sabão líquido, uma vez que CA-MRSA pode ser transmitido por meio de sabão em barra⁽²⁴⁾. Quanto à descolonização apesar de ser uma prática adotada em instituições de saúde, ainda não existem recomendações formais para sua utilização em contatos domiciliares de pacientes com infecção por CA-MRSA^(7,25).

CONCLUSÃO

No Brasil, apesar do registro progressivo da disseminação da resistência bacteriana no âmbito hospitalar foram identificados

apenas dez estudos descrevendo infecções associadas ao CA-MRSA. Assim, mesmo sendo este considerado como um micro-organismo que constitui um problema nacional, a escassez de dados publicados sobre sua ocorrência, fatores de risco e manejo, dificultam o delineamento sobre sua prevalência e implementação de medidas de controle, manejo e prevenção visando sobretudo a sua origem na comunidade.

Os casos relatados no Brasil ocorreram em geral em crianças, adolescentes e adultos, com quadro inicial de infecção de pele e tecidos moles evoluindo para infecções graves, relacionadas ao clone OSPC, necessitando hospitalização e uso de antimicrobianos por tempo prolongado.

O registro de poucos estudos no contexto nacional desperta ainda uma preocupação relacionada à capacitação profissional, escassez de recursos, tecnologia e acesso a laboratórios clínicos que permitam a identificação do CA-MRSA o que traz implicações sérias para um diagnóstico confiável e ágil. Estes fatores em conjunto dificultam a identificação, abordagem e implementação de medidas que possam repercutir diretamente no conhecimento da real prevalência do CA-MRSA.

REFERÊNCIAS

1. Gelatti LC, Sukiennik T, Becker AP, Inoue FM, Carmo MS, Castrucci FMS, et al. Sepsis por *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina adquirida na comunidade no sul do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(4):458-60.
2. Skov RL, Jensen KS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of hospital-acquired infections. *J Hosp Infect*. 2009;73(4):364-70.
3. Bassetti M, Nicco E, Mikulska M. Why is community-associated MRSA spreading across the world and how will it change clinical practice? *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34 (Suppl 1):S15-9.
4. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action [Internet]. Geneva: WHO; 2012 [cited 2014 December 20]. Available from: <http://www.who.int/patientsafety/implementation/amr/publication/en/>
5. Leclercq R. Epidemiological and resistance issues in multidrug-resistant staphylococci and enterococci. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(3):224-31.
6. Larsen AR, Stegger M, Bocher S, Sorum M, Monnet DL, Skov RL. Emergence and characterization of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Denmark, 1999 to 2006. *J Clin Microbiol*. 2009;47(1):73-8.
7. Hidron AI, Low CE, Honig EG, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 as a cause of necrotizing community-onset pneumonia. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:384-92.
8. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* [Internet]. 2007 [cited 2014 December 20];35(10 Suppl 2):S65-S164. Available from: [http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(07\)00740-7/pdf](http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(07)00740-7/pdf)
9. Ribeiro A, Coronado AZ, Silva-Carvalho MC, Ferreira-Carvalho BT, Dias C, Rozenbaum R, et al. Detection and characterization of international community-acquired infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Rio de Janeiro and Porto Alegre cities causing both community- and hospital-associated diseases. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2007 [cited 2014 December 20];59(3):339-45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662563>
10. Fortes CQ, Espanha CA, Bustorff FP, Zappa BC, Ferreira AL, Moreira RB, et al. First reported case of infective endocarditis caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* not associated with health-care contact in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2008;12(6):541-3.
11. Rozenbaum R, Sampaio MG, Batista GS, Garibaldi AM, Terra GMF, Souza MJ, et al. The first report in Brazil of severe infection caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(8):756-60.
12. d'Azevedo PA, Inoue FM, Andrade SS, Tranchesi R, Pignatari ACC. Pneumonia necrotizante por *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(4):461-2.
13. Scribel LV, Silva-Carvalho MC, Souza RR, Superti SV, Kvitko CH, Figueiredo AM, et al. Clinical and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying SCCmecIV in a university hospital in Porto Alegre, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2009 [acesso em 20 de janeiro de 2013];65(4):457-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766425>

14. Caraciolo FB, Maciel MA, Santos JB, Rabelo MA, Magalhães V. Antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolates obtained from skin and soft tissue infections of outpatients from a university hospital in Recife -PE, Brazil. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2012 [cited 2014 December 20];87(6):857-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23197204>
15. Gomes RT, Lyra TG, Alves NN, Caldas RM, Barberino MG, Nascimento-Carvalho CM. Methicillin-resistant and methicillin-susceptible community-acquired *Staphylococcus aureus* infection among children. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(5):573-8.
16. Camargo CH, Cunha ML, Bonesso MF, Cunha FP, Barbosa AN, Fortaleza CM. Systemic CA-MRSA infection following trauma during soccer match in inner Brazil: clinical and molecular characterization. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76(3):372-4.
17. Golin NA, Tregnago R, Costa RC, Tier AZ, Almeida LMD. Pneumonia comunitária causada por *Staphylococcus aureus* MRSA - cepa positiva para Leucocidina de Panton-Valentine. *Rev AMRGS* [Internet]. 2013 [acesso em 20 de dezembro de 2014];57(1):49-52. Disponível em: <http://www.amrugs.com.br/revista/57-01/947.pdf>
18. Chen CJ, Su LH, Chiu CH, Lin TY, Wong KS, Chen YY, et al. Clinical features and molecular characteristics of invasive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Taiwanese children. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2007 [cited 2014 December 20];59(3):287-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662565>
19. Tobeña Rué M, Coll Usandizaga F, García Fontecha C, Bartolomé Comas R, Moraga Llop FA. Fascitis necrosante por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina adquirido en la comunidad productor de leucocidina de Panton-Valentine. *An Pediatría*. 2009;70(4):374-8.
20. Geng W, Yang Y, Wu D, Zhang W, Wang C, Shang Y, et al. Community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from children with community-onset pneumonia in China. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(4):387-94.
21. Tong SY, Bishop EJ, Lilliebridge RA, Cheng AC, Spasova-Penkova Z, Holt DC, et al. Community-associated strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *S. aureus* in indigenous Northern Australia: epidemiology and outcomes. *J Infect Dis*. 2009;199(10):1461-70.
22. Diep BA, Chambers HF, Graber CJ, Szumowski JD, Miller LG, Han LL, et al. Emergence of multidrug-resistant, community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300 in men who have sex with men. *Ann Intern Med*. 2008;148(4):249-57.
23. Rogers SD. A practical approach to preventing CA-MRSA infections in the athletic setting. *Athletic Therapy Today* [Internet]. 2008 [cited 2014 December 20];13(4):37-41. Available from: <http://connection.ebscohost.com/c/articles/33375951/practical-approach-preventing-ca-mrsa-infections-athletic-setting>
24. Maree CL, Eells SJ, Tan J, Bancroft EA, Malek M, Harawa NT, et al. Risk factors for infection and colonization with community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Los Angeles County jail: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2010;51(11):1248-57.
25. Scribel LV, Silva-Carvalho MC, Souza RR, Superti SV, Kvitko CHC, Figueiredo AMS, et al. Clinical and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying SCCmecIV in a university hospital in Porto Alegre, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;65(4):457-61.
26. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control*. 2007;35(10 Suppl 2):S165-93.
27. Diep BA, Stone GG, Basuino L, Graber CJ, Miller A, Etages SA, et al. The arginine catabolic mobile element and staphylococcal chromosomal cassette mec linkage: convergence of virulence and resistance in the USA300 clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*. 2008;197(11):1523-30.
28. Frei CR, Miller ML, Lewis JS, Lawson KA, Hunter JM, Oramasionwu CU, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole or clindamycin for community-associated MRSA (CA-MRSA) skin infections. *J Am Board Fam Med*. 2010;23(6):714-9.
29. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18-55.
30. [Cdc.gov/mrsa](http://www.cdc.gov/mrsa/) [Internet]. Atlanta (US): CDC; 2013 [updated 2013 September 10; cited 2014 December 20]. Available from: <http://www.cdc.gov/mrsa/>.