

Página de Rosto**Recomendação do Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria para Antibioticoterapia de Crianças e Adolescentes com Infecção por *Staphylococcus aureus*****Recommendation from the Brazilian Society of Pediatrics for Antibacterial Therapy of Children and Adolescents with Infections due to *Staphylococcus aureus*****Antibioticoterapia em Infecção por *S. aureus***

Cristiana M. Nascimento-Carvalho¹, Eitan N. Berezin²

¹Professor Adjunto, Doutor, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador , Bahia.

²Professor Adjunto, Doutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo.

¹nascimentocarvalho@hotmail.com

²eberezi@zipmail.com.br

^{1,2} Revisão da literatura e Elaboração do artigo.

Documento Aprovado pelo Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria, Gestão 2001 a 2004, em reunião realizada no dia 09 de outubro de 2003.

Endereço para Correspondência e Contatos Pré-publicação:

Profa. Cristiana Nascimento de Carvalho

Rua Prof. Aristides Novis, N° 105/1201B – Salvador – Bahia – CEP 40210-730

Fone / Fax: (71)235.7869

E-mail: nascimentocarvalho@hotmail.com

Contagem total das palavras do texto: 3458

Resumo

Objetivo: padronizar o uso dos antibióticos para o tratamento das crianças e adolescentes com infecção por *S. aureus* no Brasil.

Fontes dos dados: bases de dados Medline e Lilacs, dissertações e sites da internet, de 1990 a 2003, busca na internet, em português, espanhol e inglês, utilizando-se as palavras-chave *Staphylococcus aureus*, *resistência*, *tratamento*, *antibiótico*, *criança*, *adolescente*, e questionamentos a pesquisadores reconhecidos no assunto.

Síntese dos dados: recomenda-se coletar e cultivar espécimes biológicos antes de se iniciar a antibioticoterapia de qualquer paciente com quadro compatível com infecção por *S. aureus*. No Brasil, em indivíduos com idade inferior a 15 anos, a resistência à penicilina esteve entre 85% e 100% e a frequência de cepas resistentes à oxacilina foi 5% a 41% em infecções comunitárias e 18,2% a 59% em infecções hospitalares. Os antibióticos de escolha são a amoxicilina-clavulanato ou a cefalexina em caso de tratamento oral, e, em caso de tratamento intravenoso, a oxacilina, a qual deve ser substituída pela vancomicina, quando se suspeitar de infecção por *S. aureus* resistente à meticilina.

Conclusões: A antibioticoterapia de pacientes com infecção provavelmente devido a *S. aureus* deve ser precedida da coleta de espécimes biológicos para cultura. Os antibióticos de escolha são amoxicilina-clavulanato, cefalexina, oxacilina ou vancomicina, conforme indicação específica de cada caso.

Abstract

Objective: to standardize the antibacterial therapy for children and adolescents with infection due to *S. aureus* in Brazil.

Sources: Medline, Lilacs, Postgraduate courses (1990-2003), and internet, in Portuguese, Spanish and English, using the keywords *Staphylococcus aureus*, *resistance*, *treatment*, *antibiotic*, *childhood*, *adolescence* and inquiring known researchers about infection due to *S. aureus*.

Synthesis of Data: It is recommended collecting and culturing biological specimens before starting antibacterial treatment for every patient with infection probably due to *S. aureus*. In Brazil, among patients aged less than 15 years, penicillin resistance ranged from 85% to 100% and the frequency of resistant strains to oxacillin was 5% to 41% in community acquired infection and 18.2% to 59% in nosocomial infection. The chosen antibiotics are amoxicillin-clavulanate or cephalexin for oral treatment, and intravenous oxacillin, that must be substituted for intravenous vancomycin when infection due to methicillin resistant *S. aureus* is suspected.

Conclusions: The antibacterial treatment for patients with infection probably due to *S. aureus* must be preceded by the collection and culture of biological specimens. The chosen antibiotics are amoxicillin-clavulanate, cephalexin, oxacillin and vancomycin, in accordance with specific recommendations.

Introdução

O *Staphylococcus aureus* continua sendo um dos patógenos mais importantes na prática pediátrica (1). Indivíduos de todas as faixas etárias, hígidos ou não, podem ser acometidos, com ênfase para as crianças com idade inferior a 5 anos ou em determinadas situações predisponentes como diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, insuficiência hepática crônica, desnutrição grave, fibrose cística, usuários de droga endovenosa e pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (2). O *S. aureus* faz parte da flora humana normal, colonizando pele, nasofaringe e raramente cólon e vagina (3). Ao nascimento, os recém-nascidos podem ser colonizados, principalmente no coto umbilical, área perineal, pele e, às vezes, trato gastrointestinal. Estima-se que entre 20% e 40% dos adultos são portadores, sendo a área mais freqüentemente colonizada o vestíbulo nasal anterior (4). A partir desta colonização podem ocorrer bacteremias. O *S. aureus* pode causar infecções esporádicas ou epidêmicas, comunitárias ou hospitalares, sendo a sua transmissão veiculada pelo contato interpessoal direto, por meio de objetos contaminados ou pelo ar (1); pode causar infecções de pele e tecidos moles (impetigo, furúnculo, foliculite, hidradenite, abscesso, celulite, erisipela, linfangite, fascite necrotizante, linfadenite, piomiosite, mastite, onfalite, infecção de ferida cirúrgica), otite, sinusite, abscesso amigdaliano, pneumonia, meningite, bacteremia, sepse, endocardite, pericardite, osteomielite, artrite séptica, abscessos de víscera (fígado, baço, pâncreas, rim) por invasão direta ou outros quadros secundários à produção e liberação de toxinas como intoxicação alimentar, síndrome do choque tóxico e síndrome da pele escaldada estafilocócica (2, 3). É importante frisar que as altas taxas de morbidade e letalidade, aliadas à importante

freqüência destes quadros na prática clínica, ressaltam a importância da adequada antibioticoterapia (1).

A resistência antimicrobiana é reflexo dos hábitos de uso dos antimicrobianos em cada comunidade, sendo assim importante conhecer o padrão de resistência em cada grupo de pacientes atendidos em cada hospital (5). Monitorar a evolução da resistência do *S. aureus* é muito importante, não só por esta ser uma das bactérias mais freqüentes na prática médica, como também por sua capacidade de desenvolver resistência aos antimicrobianos com diferentes matizes de expressão fenotípica a um mesmo antibiótico (6).

Resistência antimicrobiana

Até a introdução dos antibióticos durante os anos 40 do século passado, a mortalidade por infecção invasiva por *S. aureus* era cerca de 90%. A introdução da penicilina G melhorou muito o prognóstico destes quadros. Entretanto, quase imediatamente, houve o surgimento de cepas resistentes. Esta resistência era devido à aquisição de plasmídeos que codificavam a produção de betalactamases. A ação das betalactamases inibia a ação da penicilina. Aqui no Brasil, nos últimos anos, foram documentadas taxas de resistência à penicilina de 85% a 100% (6, 7).

Existem quatro tipos de betalactamase produzidas pelo *S. aureus*, denominadas A, B, C e D; todas abrem e hidrolisam os anéis betalactâmicos de forma irreversível (8). O isolamento do precursor da penicilina, o ácido 6-amino-penicilânico, em 1959, tornou possível a produção de penicilinas semi-sintéticas. A meticilina e a oxacilina, ambas relativamente resistentes à hidrólise pelas betalactamases dos *S. aureus*, foram os primeiros antimicrobianos deste grupo de drogas a serem introduzidos. De modo similar ao ocorrido após a introdução da penicilina na prática clínica, cepas de *S. aureus* resistentes a estas

penicilinas semi-sintéticas apareceram quase imediatamente. Estes isolados foram denominados *S. aureus* meticilino-resistentes e são identificados pelo acrônimo MRSA.

A resistência à oxacilina e à meticilina é mediada pela produção de uma proteína ligadora a penicilina (PBP) que diminui a afinidade e, assim, a susceptibilidade à ação de compostos antimicrobianos betalactâmicos. A resistência aos betalactâmicos resistentes às betalactamases é mediada pelo gene *mecA*, que codifica a produção de uma PBP anômala - PBP2a ou PBP2' (9). O teste laboratorial para detectar resistência para esta droga deve ser feito com disco de 1 µg de oxacilina (10). A meticilina foi preterida para uso em testes laboratoriais de resistência porque a oxacilina é mais estável ao armazenamento e melhor para identificar as cepas heterorresistentes, embora mantenha-se o termo MRSA por razões históricas (11). Embora esta resistência intrínseca seja definida como Concentração Inibitória Mínima (CIM) $\geq 4\mu\text{g/mL}$ de oxacilina pelo método de diluição em caldo, o método com disco de oxacilina de 1 µg é confiável para detecção de resistência do *S. aureus* (12). A resistência à oxacilina é extensiva a todos os betalactâmicos, incluindo as penicilinas naturais, as resistentes às betalactamases (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina), as cefalosporinas, os carbapenêmicos e as associações destes com inibidores de betalactamases (amoxacilina-ácido clavulânico, ampicilina-sulbactam) (10).

Até os anos 90, o MRSA era considerado uma bactéria de aquisição essencialmente hospitalar. Portanto, os fatores de risco para a colonização por esta bactéria eram:

- A) exposição freqüente a ambiente hospitalar
- B) presença de cateter venoso central ou traqueostomia
- C) hospitalização prolongada
- D) procedimento cirúrgico
- E) uso prévio de antibióticos

A primeira observação que alterou esta visão da bactéria como inteiramente de origem nosocomial foi feita por Berman et al, em 1993, com a descrição de um paciente de 63 anos com endocardite por MRSA (13). Dois anos após, Pate et al descreveram um caso de um menino de 6 anos com osteomielite por MRSA sem a presença de fatores de risco conhecidos (14). Layton et al relataram que 41% dos pacientes hospitalizados apresentavam doença de origem comunitária (15). Estes dados sugerem que houve alteração na epidemiologia do MRSA, tornando-o possível de ser adquirido também na comunidade.

No nosso meio, uma investigação conduzida na Santa Casa de São Paulo, onde cepas de *S. aureus* isoladas entre setembro de 2000 e março de 2002 foram estudadas, descreveu resistência à oxacilina em 5,0% dos isolamentos realizados entre os pacientes pediátricos com infecção comunitária e em 18,2% entre os pacientes pediátricos com infecção hospitalar. As cepas resistentes à oxacilina foram multirresistentes, permanecendo susceptíveis basicamente aos glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina) (6). Estes dados demonstraram que esta resistência de alguma forma já está presente entre nós. Todas as cepas susceptíveis a oxacilina também foram susceptíveis a clindamicina, cloranfenicol, rifampicina, sulfametoxazol-trimetoprim, nitrofurantoína, vancomicina e teicoplanina.

A prevalência geral, entre adultos e crianças internados ou não, do MRSA, no estudo conduzido na Santa Casa foi 25,8% (6). Esta taxa é inferior à encontrada no SENTRY/1999, que foi de 35,6% (16) ou no estudo conduzido por OLIVEIRA *et al.* (2001), que foi de 29% (17). Em um estudo conduzido na cidade do Rio de Janeiro, entre 1997 e 1999, 93,3% das cepas de *S. aureus*, isoladas de pacientes hospitalizados em uma unidade de terapia intensiva neonatal, foram resistentes à meticilina (18). No entanto, estes dados podem corresponder a um surto e não a dados de endemicidade. Já no estudo

conduzido em Bauru, em que servidores de três hospitais tiveram seus vestíbulos nasais e cavidade oral cultivados, 44,1% eram portadores de *S. aureus* e apenas 8,5% destas cepas apresentaram resistência à oxacilina (19). Segundo a Subcomissão de Controle de Infecção Hospitalar do Instituto da Criança, em São Paulo, as taxas de susceptibilidade das cepas de *S. aureus* isoladas de pacientes com infecção comunitária evoluíram de forma decrescente quando os dados coletados durante o ano 2001 foram comparados com os dados coletados durante o ano 2002, conforme apresentado a seguir: clindamicina 89% vs 67%, ciprofloxacina 79% vs 55%, imipenem 70% vs 61%, oxacilina 79% vs 59%; o mesmo não aconteceu com as cepas causadoras de infecção hospitalar cuja evolução entre 2001 e 2002 foi a seguinte: clindamicina 51% vs 58%, ciprofloxacina 56% vs 60%, imipenem 36% vs 42%, oxacilina 47% vs 41%; neste mesmo período as taxa de susceptibilidade a teicoplanina e vancomicina se mantiveram em 100%, tanto em cepas isoladas de pacientes com infecção comunitária como de pacientes com infecção hospitalar (20, 21). Em 1975, a taxa americana de MRSA era de 2% e em 1996 aumentou para 35% (9).

A prevalência média de MRSA na Europa é de 25%, variando muito de um local para outro. Em algumas cidades é muito alta como em Roma (58%), Genova (43%), Coimbra (54%) (22). Itália e Portugal, junto com outras cidades do Reino Unido e Espanha, têm uma das maiores taxas de MRSA da Europa (23). Por outro lado, alguns países como a Finlândia e a Suécia têm prevalência de 1%. A razão para que estes locais tenham taxas baixas pode estar relacionada com a rápida identificação de cepas resistentes com isolamento do paciente infectado ou colonizado e restrição do uso indiscriminado de antibióticos (22). Na América Latina a prevalência de MRSA é alta; no Uruguai, era de 27%, em 1998, sendo quase todos os casos intra-hospitalares (24); e na Argentina, 39%

entre 1995 e 1996 (25). No Brasil, varia de 29% a 35,6% em estudos multicêntricos envolvendo hospitais de todas as regiões (16, 26).

O MRSA vem sendo atualmente considerado emergente em infecções comunitárias, por ser isolado de indivíduos com ou sem fator de risco ou contato com hospital ou trabalhador da área da saúde. Sua prevalência está aumentando rapidamente a cada ano que passa e varia de um local para outro (27). A identificação correta e a vigilância epidemiológica do MRSA na comunidade passa a ter importância para dar sustentação à indicação empírica de antibióticos quando se suspeitar de infecção por *S. aureus* enquanto ainda não se tem o resultado do antibiograma.

Tem sido descrito que a prevalência de MRSA entre pacientes pediátricos é inferior a de pacientes adultos (6, 23, 28). Entre crianças, a epidemiologia do MRSA parece ser diferente (9). O número de trabalhos com crianças que desenvolveram infecção comunitária pelo MRSA vem crescendo e os fatores predisponentes encontrados são: história prévia de doença grave ou cirurgia, hospitalização prévia, uso de antibioticoterapia prévia e uso de cateteres como o Broviac^R (15, 29). Já em outros estudos, tratamento em unidades de queimados ou de cuidados intensivos e contato com profissionais em treinamento não representaram fator de risco para aquisição de infecção por MRSA pelas crianças (9, 27).

O MRSA hospitalar apresenta resistência a múltiplos antibióticos como à eritromicina, à clindamicina, e, freqüentemente, à gentamicina e à ciprofloxacina. O MRSA de origem comunitária apresenta resistência somente a betalactâmicos, podendo manter susceptibilidade a outros antimicrobianos como clindamicina e sulfametoxazol-trimetoprim (30).

Em virtude do aumento de MRSA intra-hospitalar, na década de 70, a vancomicina começou a ser utilizada no tratamento destas bactérias. Em 1997, foi relatado, no Japão, o primeiro caso de *S. aureus* com susceptibilidade reduzida à vancomicina, em uma criança com cardiopatia congênita, que desenvolveu infecção na incisão cirúrgica e não respondeu ao tratamento com este glicopeptídeo (31). Este tipo de bactéria é chamada de *S. aureus* com resistência intermediária a vancomicina (VISA) ou com resistência intermediária a glicopeptídeos (GISA). Outros casos foram, posteriormete, relatados na Europa, América do Norte e Ásia (32). Em vista da grande maioria de cepas VISA serem detectadas após tratamento prolongado com vancomicina, a ocorrência de cepas com resistência heterogênea para vancomicina pode ser o primeiro estágio em direção ao desenvolvimento de resistência a esta droga (33). Em junho de 2002, nos EUA, foi identificado o primeiro caso de *S. aureus* resistentes à vancomicina (CIM superior a 128 µg/mL) em uma paciente diabética. Esta cepa era portadora de gene *van A* de resistência do enterococo à vancomicina e gene *mecA* de resistência à oxacilina (34). Quando a cepa apresenta resistência à gentamicina em alto nível, nem mesmo a sua utilização em associação com vancomicina poderá ter utilidade, pois esta associação não apresenta ação sinérgica nesta situação. Portanto para o tratamento de infecção grave por este agente restam poucas opções terapêuticas (35).

Pesquisas atuais buscam o desenvolvimento de novas drogas antiestafilocócicas, a exemplo de novos glicopeptídeos, novas quinolonas e oxazolidinonas (36).

Tratamento

A resistência universal à penicilina tornou este antimicrobiano e outros betalactâmicos inapropriados para a terapêutica das infecções causadas por *S. aureus*. Os

betalactâmicos relativamente resistentes à hidrólise pelas betalactamases, como a oxacilina, apresentam-se como a primeira escolha para o tratamento deste tipo de infecção, assim como as cefalosporinas de primeira geração, como a cefazolina, cefadroxil e cefalexina. Obviamente, os MRSA não são susceptíveis a estes antimicrobianos. A vancomicina é uma das opções para a terapêutica deste último tipo de infecção. A vancomicina é relativamente cara, tóxica, e necessita frequentemente monitorização. Além disto, com a recente identificação de *S. aureus* resistente à vancomicina e a comprovação que o seu aparecimento era associado com a sua maior utilização, torna-se imperioso o uso cuidadoso desta droga. Outro fato importante é que a vancomicina e a teicoplanina mostraram-se menos bactericida que a oxacilina no tratamento de infecções experimentais por cepas de *S. aureus* susceptível à oxacilina (3).

A partir do exposto até então, é possível compreender que o primeiro passo para a instituição da antibioticoterapia do paciente com infecção compatível com *S. aureus* é a coleta de espécimes biológicos com o objetivo de estabelecer o diagnóstico etiológico de certeza e conseqüentemente a realização do antibiograma. Embora a instituição do tratamento específico seja invariavelmente empírica, o resultado das culturas pode orientar a continuidade terapêutica, em conjunção com a evolução clínica do paciente, contribuindo para a escolha desta terapêutica empírica de modo específico, em cada serviço médico ou região do país. Todas as secreções de locais infectados devem ser cultivadas, desde que a coleta seja exeqüível, além da coleta de hemocultura, esta última com ênfase para os pacientes que necessitam de tratamento hospitalizado.

O sucesso terapêutico das infecções causadas por *S. aureus* depende da adequada drenagem das coleções purulentas e da retirada de corpo estranho infectado, assim como do uso racional dos antibióticos (2). A não realização de drenagem das secreções coletadas é

uma razão importante para a persistência ou recorrência do quadro infeccioso, que independe da antibioticoterapia instituída (2). Os quadros leves podem ser tratado ambulatorialmente, com o uso de antibiótico por Via Oral, sendo que os quadros moderados a graves devem invariavelmente ser hospitalizados para receber antibiótico por Via Intravenosa (2).

Em virtude da alta frequência de cepas produtoras de betalactamases em nosso país, o tratamento deve ser iniciado com uma penicilina resistente às betalactamases ou com uma cefalosporina de primeira geração, enquanto se aguarda o resultado da cultura e do antibiograma. Penicilina G é o tratamento de escolha para as cepas não produtoras de betalactamases, susceptíveis à penicilina, inclusive porque é o antibiótico que tem a melhor atividade específica neste tipo de infecção (3). No entanto, esta escolha só deve ser instituída com o respaldo dos exames bacteriológicos naqueles pacientes em que seja viável aguardar o resultado do antibiograma antes do início do tratamento.

As cefalosporinas de primeira geração não oferecem qualquer vantagem sobre a oxacilina, além da desvantagem de terem espectro de ação maior, o que potencialmente pode promover superinfecção com bactérias resistentes às cefalosporinas, sabidamente as gram negativas. A eficácia das cefalosporinas de segunda e terceira geração nas infecções por *S. aureus* é reduzida (2). Apesar de haver susceptibilidade *in vitro*, as quinolonas fluoradas não devem ser usadas no tratamento deste tipo de infecção pois o uso destes antibióticos não está associado consistentemente a altas taxas de cura (37).

Apesar da ação sinérgica dos aminoglicosídeos com os antibióticos betalactâmicos ter sido demonstrada *in vitro* em grande número de cepas de *S. aureus*, houve apenas moderada melhora na evolução de coelhos com endocardite experimental (38), não tendo ainda sido demonstrado qualquer efeito significativo em seres humanos com endocardite

cl clinicamente documentada (3, 39, 40). Entretanto, esta associaçã, em geral com gentamicina, é reservada para crianç as com endocardite por *S. aureus* que apresentam-se extremamente graves (41). Para as cepas MRSA, a vancomicina é o tratamento de escolha, isoladamente ou associada a um aminoglicosídeo ou a rifampicina (2).

Quando infecçã ou colonizaçã é documentada em um paciente, medidas de isolamento tem sido consideradas o método mais eficaz para prevenir a disseminaçã nosocomial, até que este tipo de cepa não seja mais recuperada (37).

É importante frisar que para os pacientes que apresentam reaçõ es de hipersensibilidade à oxacilina, a substituiçã do antibiótico deve levar em consideraçã em primeiro lugar o tipo de reaçã. Para os pacientes que apresentarem hipersensibilidade imediata, recomenda-se a instituiçã de antibiótico glicopeptídeo, tipo vancomicina; para os pacientes que não apresentarem hipersensibilidade imediata, a substituiçã pode ser realizada pela cefalosporina de primeira geraçã, em virtude de reaçã cruzada entre penicilina e cefalosporina ter sido documentada em 5% a 15% dos pacientes (37, 42).

A posologia dos antibióticos está apresentada nas Tabelas 1 e 2, conforme a faixa etária dos pacientes e o esquema terapêutico das principais infecçõ es causadas por *S. aureus* está apresentado abaixo.

1. Infecçõ es de pele e tecido mole

- Piodermites, abscessos, adenite cervical: cefalexina por 5 a 7 dias
- Celulites: oxacilina por 10 dias
- Fasceite necrotizante: oxacilina por 10 dias ou associaçã de penicilina G e clindamicina, particularmente quando existe suspeita de produçã de toxinas

- Miosites: oxacilina

2. Infecções ósteo-articulares

- Artrite séptica: oxacilina por 14 a 21 dias.
- Osteomielite: oxacilina por no mínimo 3 semanas

3. Infecções de vias respiratórias

- Abscesso retrofaríngeo: clindamicina
- Abscesso pulmonar: clindamicina
- Pneumonia com empiema: se isolado *S. aureus* ou se não houver melhora clínica com uso de penicilina G ou ampicilina e drenagem, associar oxacilina

4. Infecções cardíacas

- Endocardite: oxacilina por 6 semanas, associada a aminoglicosídeo (por 3 a 5 dias em pacientes sem cardiopatia ou por 2 semanas em pacientes com prótese de válvula cardíaca) ou rifampicina, esta última em pacientes com prótese de válvula cardíaca
- Pericardite: oxacilina por 3 semanas

5 Infecções do Sistema Nervoso Central

- Abscesso cerebral: oxacilina ou vancomicina associada a cefalosporina de 3ª geração e metronidazol
- Infecção pós derivação ventrículo-peritoneal: vancomicina associada a cefalosporina de 3ª geração

6 Infecção de cateter

- Vancomicina associada a aminoglicosídeo ou cefalosporina de 3ª geração

Uso de Terapêutica Seqüencial Parenteral–Oral (TSPO) de antibióticos anti *S. aureus*

As infecções bacterianas de ossos, articulações e tecidos moles freqüentemente necessitam de terapêutica parenteral prolongada. Com o objetivo de abreviar o período de internação, preconiza-se o uso da TSPO. A maioria das bactérias são destruídas no início do tratamento em decorrência do uso de altas doses de antibióticos. Doses de antibiótico oral erradicam as bactérias assim que a perfusão tecidual é restabelecida. Portanto, no momento em que a doença está controlada clinicamente, com os marcadores laboratoriais como hemograma, VHS e proteína C reativa em queda, pode haver a instituição de terapêutica antimicrobiana oral. Para haver segurança maior na atividade bactericida, sugere-se o dobro da dose habitual (no caso de cefalexina 150mg/kg/dia) (45).

Novos antibióticos

O grande problema no manuseio das infecções por *S. aureus*, a atividade limitada dos glicopeptídeos e o aumento da resistência do *S. aureus*, inclusive na comunidade, tornaram necessária a pesquisa de novos antibióticos. Estes novos fármacos estão citados abaixo (46):

A)Linezolid: antibiótico da classe da oxazolidinona aprovado para tratamento de infecções por MRSA e por enterococo resistente à vancomicina. O linezolid tem apresentação parenteral e oral e é utilizado na dose de 10mg/kg/dia.

B)Synercid – Quinupristin/dalfopristin: antibiótico da classe das estreptogaminas com atividade no ribossomo 50S que também apresenta extensa atividade para Gram positivos. O uso deve ser por via venosa central na dose de 7,5mg/kg a cada 8 horas.

C)Ornitavancin: novo antibiótico glicopeptídeo com atividade importante para MRSA e enterococo resistente à vancomicina.

Controle de Infecção por MRSA

Com a mudança da epidemiologia dos MRSA, que de uma bactéria de origem exclusivamente hospitalar tornou-se uma bactéria de origem também comunitária, os cuidados com esta infecção passam a ser redobrados. Segundo as recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention*, nos Estados Unidos, devem ser instituídas medidas de isolamento de contato em pacientes infectados ou portadores de MRSA. Estes pacientes necessitam ser manuseados com luvas e aventais. Em algumas situações, está indicada também a descontaminação das vias aéreas com aplicação tópica de mupirocin ou ácido fusídico em fossas nasais. Além destas medidas, é importante restringir o uso da vancomicina (47).

Conclusões

O *S. aureus* é um patógeno extremamente importante, em virtude da freqüência e da variedade de quadros que pode causar; apresenta vários mecanismos de resistência como a produção de betalactamases, que o torna resistente à penicilina, ampicilina, amoxicilina, ticarcilina, carbenicilina, mezlocilina, piperacilina, a produção de uma PBP anômala (MRSA) que o torna resistente a todos os antibióticos betalactâmicos, sejam eles resistentes ou não às betalactamases, o que inclui as penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e as associações destes com inibidores de betalactamases. O MRSA de origem hospitalar também apresenta, habitualmente, resistência à eritromicina, clindamicina, gentamicina e ciprofloxacina. Em junho de 2002 foi descrito o primeiro caso de infecção por *S. aureus* resistente à vancomicina. Antes de iniciar a antibioticoterapia de qualquer paciente com infecção compatível com *S. aureus*, deve-se coletar espécimes clínicos para a realização de

cultura e antibiograma. Os antibióticos de escolha são a amoxicilina-clavulanato ou a cefalexina em caso de tratamento oral, e, em caso de tratamento intravenoso, a oxacilina, a qual deve ser substituída pela vancomicina, quando se suspeitar de infecção por MRSA.

Agradecimentos

Aos membros do Núcleo Gerencial do Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria pela contribuição na correção da versão final deste trabalho.

Referências Bibliográficas

- 1.Lowy FD. *Staphylococcus aureus* Infections. N Engl J Med 1998; 339 : 520-32.
- 2.Melish ME, Campbell KA. Coagulase-Positive Staphylococcal Infections. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998. p.1039-66.
- 3.Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus* (including Staphylococcal toxic shock). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.2069-92.
- 4.Von Eiff C, Bekcer K, Machka K, Stamer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *staphylococcus aureus* bacteremia. N Engl J Med 2001; 344: 11-6.
- 5.Aubry-Damon H, Courvalin P. Bacterial resistance to antimicrobial agents: selected problems in France, 1996 to 1998. Emerg Infect Dis 1999; 5: 315-20.
- 6.Toda EN. Estudo da susceptibilidade do *Staphylococcus aureus* isolado no Laboratório Central da Santa Casa de São Paulo, no período de setembro/2000 a março/2002 [dissertação de mestrado]. São Paulo (SP): Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2003.
- 7.Paccez JD. Estudo Clínico das Infecções Invasivas pelo *Staphylococcus aureus* de Origem Comunitária [dissertação de mestrado]. São Paulo (SP): Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 1997.
- 8.Zygmunt DJ, Stratton CW, Kernodle DS. Characterization of four β lactamases produced by *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 440-5.

9. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in *Staphylococci*: epidemiology, molecular mechanisms and Clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 813-49.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard. 6th edition. M7-A6. Villanova, PA: NCCLS; 2003.
11. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 178-82.
12. Superti S, Rowe F, Dias C, Barros E, Berquó L, Narvaes G. Métodos Fenotípicos para Detecção de Resistência à Oxacilina entre Amostras de Estafilococos. *J Bras Patol* 2000; 36: 112.
13. Berman DS, Eisner W, Kreiswirth B. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 1993; 329: 1896.
14. Pate KR, Nolan RL, Bannerman TL, Feldman S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community. *Lancet* 1995; 346: 978.
15. Layton MC, Hierholzer WJ, Patterson J. The evolving epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 12-7.

- 16.Sader H.S, Gales AC, Pfaller A, Mendes RE, Zoccoli C, Barth A et al. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Braz J Infect Dis* 2001; 5:200-14.
- 17.Oliveira GA, Levy CE, Mamizuka EM. Estudo do perfil da resistência de 626 cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas de 25 hospitais brasileiros entre setembro de 1995 e junho de 1997. *J Bras Patol* 2001; 36:147-56.
- 18.Loureiro MM, Moraes BA, Quadra MRR, Pinheiro GS, Asensi MD. Study of multi-drug resistant microorganisms isolated from blood cultures of hospitalized newborns in Rio de Janeiro city, Brazil. *Braz J Microbiol* 2002; 33: 73-8.
- 19.Tanaka AY, Anno IS, Date SLK, Mamizuka EM, Leite CQF. Ocorrência e determinação do perfil de sensibilidade às drogas das cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas de fossas nasais e orofaringe dos servidores hospitalares. *Rev Cienc Farm* 2001; 22: 201-9.
- 20.Subcomissão de Controle de Infecção Hospitalar do Instituto da Criança. Padrões de Sensibilidade aos Antimicrobianos 2002. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2002.
- 21.Subcomissão de Controle de Infecção Hospitalar do Instituto da Criança. Padrões de Sensibilidade aos Antimicrobianos 2003. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2003.

22.Fluit AC, Wielders CLC, Verhoef J, Schimitz FJ, Chesneau O, Morvan A et al. Epidemiology and susceptibility of 3.051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 University Hospitals participating in the European SENTRY study. J Clin Microbiol 2001; 39: 3727-32.

23.European Antimicrobial Resistance Surveillance System [site na Internet]. Disponível: <http://www.earss.org/surveillance-e.htm>. Acessado: 11 de maio de 2002.

24.Palacio R, Camou MST, Pérez-Giffoni LG, Dell'acqua L, Varela G, Hortal M et al. Resistencia a los antibióticos de patógenos bacterianos aislados de infecciones sistémicas: estudio cooperativo. Rev Med Urug 1998; 14: 120-33.

25.Rossi A, Tocumoto M, Galas M, Soloaga R, Corso A, REN NACIONAL DE LABORATORIOS. Vigilancia de la resistencia a los antibacterianos en Argentina. Programa WHONET, 1995-1996. Rev Panam Salud Publica 1999; 6: 234-41.

26.Oliveira GA, Levy CE, Mamizuka EM. *Staphylococcus aureus* apresentando resistência intermediária à vancomicina: mecanismos de resistência, detecção laboratorial e perspectivas de emergência no Brasil. J Bras Patol 2000; 36: 96-102.

27.Hussain FM, Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in healthy children attending an outpatient pediatric clinic. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 763-7.

28.Huang SS, Labus BJ, Samuel MC, Wan DT, Reingold AL. Antibiotic resistance patterns of bacterial isolates from blood in San Francisco County, California, 1996-1999. Emerg Infect Dis 2002; 8: 195-201.

- 29.Rathore MH, Kline MW. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 645-7.
- 30.Adcock PM, Pastor P, Medley F, Patterson JE, Murphy TV. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two child care centers. *J Infect Dis* 1998; 178: 577-80.
- 31.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.
- 32.Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B et al. Emergence of Vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999; 340: 493-501.
- 33.Kantzanou M, Tassios PT, Tseleni-Kotsovili A, Legakis J, Vatopoulos AC. Reduced susceptibility to vancomycin of nosocomial isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* . *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 729-31.
- 34.Sievert DM, Boulton ML, Stoltman G, Johnson D, Stobierski MG, Downes FP et al. *Staphylococcus aureus* resistant TO Vancomycin - United States, 2002. *MMWR* 2002; 51: 565-66.
- 35.Gilliland KK, Flores PA, Gordon SM. Vancomycin-resistant *staph*: Epidemiology and therapeutic [site na Internet]. Disponível: <http://www.medscape.com/SCP/IIM/2000v1704.03.gill/m1704.03.gill-01.html>. Acessado: 25 de janeiro de 2002.

- 36.Kaplan SL, Patterson L, Edwards KM, and the Linezolid Pediatric Pneumonia Study Group. Linezolid for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 488-94.
- 37.Todd JK. Staphylococcal Infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 796-7.
- 38.Sande MA, Courtney KB. Nafcillin-gentamicin synergism in experimental *Staphylococcus* endocarditis. *J Lab Clin Med* 1976; 88: 118-24.
- 39.Sande MA, Scheld WM. Combination antibiotic therapy of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 390-5.
- 40.Chambers HF. Short-course combination and oral therapies of *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 69-80.
- 41.Starke JR. Infective Endocarditis. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998. p.328.
- 42.American Academy of Pediatrics. In: Pickering LK, ed. 2003. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003.
- 43.Hickey SM, McCracken Jr GH. Antibacterial Therapeutic Agents. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998. p.2614-49.

44. Gilbert DN. Aminoglycosides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.324.
45. Nelson JD, Bradley JS. Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy 2002-2003. 15th ed. Hagerstown: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
46. Gilbert DN, Moellering Jr RC, Sande MA. The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2003. 33th ed. Hyde Park: Antimicrobial Therapy Inc; 2003. p.19.
47. CDC. Measures to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections [site na Internet]. Disponível: <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/aresist/mrsa.htm>. Acessado: 01 de outubro de 2003.

Tabela 1. Posologia para uso dos antibióticos no tratamento de crianças e adolescentes com infecção por *S. aureus*. (Adaptada de 2, 42, 43, 44)

Antibiótico	Infecção Leve (Tratamento Oral)		Infecções Moderadas e Graves (Tratamento Intravenoso)	
	< 40 kg	> 40 kg	< 40 kg	> 40 kg
Amoxicilina-clavulanato	40-80mg/kg/dia 12/12h (amoxicilina)	-	-	-
Oxacilina	-	-	100-200mg/kg/dia 6/6h	4-12g/dia 6/6h
Cefalotina	-	-	100-150mg/kg/dia 6/6h	3-12g/dia 6/6h
Cefazolina	-	-	50-100mg/kg/dia 8/8h	4-6g/dia 8/8h
Cefalexina	50-100mg/kg/dia 6/6h	2-4g/dia 6/6h	-	-
Cefadroxil	30mg/kg/dia 12/12h	1-2g/dia 12/12h	-	-
Eritromicina	50mg/kg/dia 6/6h	1-2g/dia 6/6h	-	-
Clindamicina	25-40mg/kg/dia 6/6h	1,2-2,7g/dia 6/6h	-	-
Gentamicina	-	-	7,5mg/kg/dia 8/8h	5,1mg/kg/dia 8/8h
Vancomicina	-	-	40-60mg/kg/dia 6/6h	2-4g/dia 6/6h

Tabela 2. Posologia para uso dos antibióticos no tratamento de recém-nascidos com infecção por *S. aureus*. (Adaptada de Melish 2, 42, 43)

Antibiótico	RN 0-4 semanas	RN < 1 semana		RN $\geq$ 1 semana	
	PN < 1200g	PN 1200 – 2000g	PN > 2000g	PN $\leq$ 2000g	PN > 2000g
Oxacilina	25mg cada 12h	25-50mg cada 12h	25-50mg cada 8h	25-50mg cada 8h	25-50mg cada 6h
Gentamicina	2,5mg cada 18-24h	2,5mg cada 12h	2,5mg cada 12h	2,5mg cada 8-12h	2,5mg cada 8h
Vancomicina	15mg cada 24h	10-15mg cada 12-18h	10-15mg cada 8-12h	10-15mg cada 8-12h	10-15mg cada 6-8h

RN: Recém-nascido

PN: Peso ao nascer