

USO DE VANCOMICINA NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES CAUSADAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE À METICILINA (MRSA)

Higo Primo da Cunha¹
Alex Sandro Rodrigues Baiense²

RESUMO: Foi realizada revisão bibliográfica em artigos científicos e livros da área médico laboratorial a respeito do tema do uso da vancomicina no tratamento do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, uma bactéria Gram-positiva, potencialmente patogênica, causadora de infecções. A meticilina, um antimicrobiano betalactâmico, é considerado de primeira escolha para o tratamento de infecções causadas por *S. aureus*, porém apenas um ano após a sua introdução na prática clínica, no início de 1960, já foi relatado o surgimento de linhagens resistentes a este agente, sendo estas linhagens então denominadas *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA). Embora o *S. aureus* possa ser susceptível à ação de várias drogas contra bactérias Grampositivas (tais como, meticilina, penicilinas), é também reconhecida pela sua elevada capacidade de desenvolver resistência a todas. Atualmente, o uso de glicopeptídeos, como a vancomicina, têm sido uma das últimas escolhas para o tratamento intravenoso de infecções causadas por cepas de MRSA, contudo observou-se o surgimento de VRSA (*vancomycin-resistant S. aureus*). Apesar do aparecimento da resistência a vancomicina, este continua a ser um antimicrobiano importante para o tratamento de infecções severas e sua administração tem contribuído para a redução do número de infecções.

9242

Palavras-chave: *Staphylococcus aureus*. Vancomicina. Farmácia.

ABSTRACT: A bibliographic review was carried out in scientific articles and books in the laboratory medical area regarding the use of vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, a Gram-positive, potentially pathogenic bacteria that causes infections. Methicillin, a beta-lactam antimicrobial, is considered the first choice for the treatment of infections caused by *S. aureus* agent, these strains being then called methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). Although *S. aureus* may be susceptible to the action of several drugs against Gram-positive bacteria (such as methicillin, penicillins), it is also recognized for its high capacity to develop resistance to all. Currently, the use of glycopeptides, such as vancomycin, has been one of the last choices for the intravenous treatment of infections caused by strains of MRSA, however, the emergence of VRSA (*vancomycin-resistant S. aureus*) has been observed. Despite the emergence of resistance to vancomycin, it continues to be an important antimicrobial for the treatment of severe infections and its administration has contributed to a reduction in the number of infections.

Keywords: *Staphylococcus aureus*. Vancomycin. Pharmacy.

¹ Graduação em Farmácia pela Universidade Iguazu – UNIG, nova Iguazu, RJ.

² Orientador. Universidade Iguazu – UNIG, nova Iguazu, RJ.

I INTRODUÇÃO

Embora encontrado com relativa frequência como membro da microbiota normal do corpo humano, o *Staphylococcus aureus* é uma das bactérias patogênicas mais importantes, uma vez que atua como agente de uma ampla gama de infecções, variando desde aquelas localizadas, geralmente superficiais, até algumas disseminadas, com elevada gravidade. *S. aureus* é um dos principais agentes de bacteremia de origem hospitalar e com alta morbimortalidade. Essa bactéria representa um desafio de saúde pública devido à sua virulência e capacidade de desenvolver resistência antimicrobiana (LISSARRAGUE *et al.*, 2020).

Ao longo dos anos sua importância clínica tem variado, particularmente devido ao aumento na ocorrência de infecções hospitalares graves causadas por amostras multirresistentes, assim como MRSA (*Multi Resistent S.aureus*) na comunidade, algo até então, pouco comum (CUSSOLIM *et al.*, 2021).

O *Clostridium difficile* e o *S. aureus* destacam-se como os principais patógenos relacionados a infecções hospitalares. Esse último também é um agente bastante prevalente nas causas de PNMAC, em sua forma severa, especificamente a cepa resistente à metilina (MRSA). Assim, a propagação do MRSA, tanto na comunidade quanto no ambiente hospitalar, possui extremo impacto na saúde pública, devido sua alta patogenicidade (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

O *S. aureus* é susceptível à ação de várias drogas contra bactéria Gram-positivas (tais como penicilinas, cefalosporinas, eritromicinas, aminoglicosídeos, tetraciclina e clorafenicóis), é também reconhecida pela sua elevada capacidade de desenvolver resistência a todas. Desta forma, a antibioticoterapia apropriada para as infecções estafilocócicas deve ser precedida da escolha da droga com base nos resultados de susceptibilidade (CUSSOLIM *et al.*, 2021).

S. aureus resistente à metilina (MRSA) é uma das causas mais frequentes de infecções relacionadas à assistência à saúde e comunitárias, e a vancomicina tornou-se a principal opção terapêutica. No entanto, o seu uso indiscriminado proporcionou o aparecimento de MRSA com restrita suscetibilidade à vancomicina, geralmente associados com falhas no tratamento, bacteremia persistente, hospitalização prolongada e resultados clínicos adversos (ROSSATO *et al.*, 2018).

O *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) tem relação a um avanço na assistência à saúde e infecções adquiridas na comunidade, e nos últimos cinquenta anos a vancomicina tem sido a principal opção terapêutica, mesmo com a disponibilidade de antimicrobianos como linezolida, tigeciclina e daptomicina. As cepas de MRSA também desenvolvem tolerância à vancomicina, cujas infecções são ainda mais difíceis de tratar, principalmente quando são invasivas e presentes em pacientes imunocomprometidos (TERRA; SILVA, 2017; DUARTE *et al.*, 2018).

1.1 Justificativa

Este trabalho se justifica, pois o *S. aureus* resistente à meticilina é um dos principais agentes causadores de infecções relacionadas à assistência à saúde e comunitárias, as quais apresentam altos índices de morbimortalidade. O tratamento de infecções estafilocócicas tem se tornado um grande desafio para a farmácia, pois além de se tratar de um microrganismo com grande potencial de virulência, as opções de antimicrobianos têm sido reduzidas a partir do surgimento da resistência à penicilina, à meticilina e, mais recentemente, à vancomicina. A vancomicina é antibacteriana de primeira escolha para muitas infecções por bactérias gram-positivas, e primeira linha no tratamento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, conhecidos como MRSA. Dessa forma, o conhecimento das características de resistência do *S. aureus* resistente à meticilina e a vancomicina, são importantes para a tomada de decisão clínica, pois muitas vezes a antibioticoterapia empírica é inadequada.

9244

1.2 Objetivo

1.2.1 Objetivo geral

- Analisar as características moleculares de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina com a vancomicina.

1.2.2 Objetivos específicos

- Descrever as características gerais do *Staphylococcus aureus*;
- Apresentar a patogenicidade do *S. aureus*;
- Descrever os mecanismos de resistência do *S. aureus* aos antibióticos convencionais;

- Descrever o uso da vancomicina no tratamento do *S. aureus*;
- Apresentar os mecanismos de ação e resistência à vancomicina.

1.3 Metodologia

O presente trabalho terá como metodologia um estudo descritivo analítico, através de uma pesquisa bibliográfica dos principais artigos presentes nas fundamentais fontes de buscas existentes.

A seleção de artigos e monografias utilizará as bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS): Lilacs, Scielo e livros.

As seguintes palavras-chave serão utilizadas em várias combinações: *Staphylococcus aureus*, vancomicina, farmácia. Os critérios de inclusão serão: artigos que abordem o uso da vancomicina em bactérias resistente, artigos compreendido entre 2017 e 2023 em português e espanhol, e artigos disponibilizados na íntegra.

Os critérios de exclusão serão comentários, editoriais, artigos que não estiverem em português, artigos em espanhol e inglês ou artigos que não estiverem disponíveis na íntegra, os artigos publicados anteriormente ao período estipulado, e artigos que não tratem do tema escolhido.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 *Staphylococcus Aureus*

Microrganismos do gênero *Staphylococcus* são cocos gram-positivos pertencentes à família *Staphylococcaceae*, imóveis, não formadores de esporos, com diâmetro aproximado de 0,5 a 1,5 mm. Ao serem observados em microscopia óptica, aparecem como células únicas, em pares ou agrupadas (KONEMAN *et al.*, 2018).

Até o momento, o gênero *Staphylococcus* possui 54 espécies e 28 subespécies, sendo *S. aureus* a espécie de maior relevância clínica (LEE *et al.*, 2018). Esta foi identificada pela primeira vez em 1880, no Reino Unido, pelo cirurgião escocês Alexandre Ogston, em pus de abscessos cirúrgicos (KONEMAN *et al.*, 2018).

O *S. aureus* cresce em meios de cultura não seletivo com colônias lisas, arredondadas e brilhantes, em condição ótima de crescimento a 37°C, podendo variar sua coloração de clara a dourada dependendo da temperatura de cultivo. Sua alta capacidade de adaptação faz

com que possa sobreviver e se multiplicar em ambientes hostis. É anaeróbico facultativo, apresenta crescimento em ágar sal manitol, provoca beta-hemólise em ágar sangue, produz as enzimas catalase, coagulase e DNAse (ROSSATO, 2021).

Os principais fatores de virulência do *S. aureus* são os componentes da superfície celular e suas toxinas. Conforme algumas evidências sugerem, determinadas enzimas podem ser consideradas fatores de virulência. A maioria das amostras de *S. aureus* possui uma capsula polissacarídica, cuja função principal como fator de virulência é proteger a bactéria contra a fagocitose. Essas moléculas integram a parede celular da bactéria e contribuem para a sua patogenicidade, ativando a via alternativa do complemento e estimulando a produção de citocinas. Considerando este aspecto, assemelham-se ao LPS das bactérias Gram-negativas. Os ácidos teicóicos promovem a ligação do patógeno às células epiteliais do hospedeiro (CUSSOLIM *et al.*, 2021).

2.2 Patogenicidade

Staphylococcus aureus é uma das causas mais frequentes de infecções comunitárias e relacionadas à assistência à saúde, as quais apresentam taxas significativas de morbidade e mortalidade (PENG *et al.*, 2018; TURNER *et al.*, 2019). Sua transmissão ocorre por contato direto com indivíduos colonizados ou infectados, ou por contato indireto com superfícies ou itens previamente contaminados (PEARSON *et al.*, 2019).

A maioria das infecções estafilocócicas é causada por portadores assintomáticos nos quais os indivíduos podem colonizar indefinidamente, resultando em doença quando o sistema imunológico está comprometido (GOLDMANN; MEDINA, 2018). Na população, aproximadamente 20% são portadores persistentes, 60% são colonizados intermitentemente e o restante não carrega *S. aureus* (MOREMI *et al.*, 2019). A colonização aumenta o risco de infecção em 25%, e a cepa colonizadora é geneticamente compatível com a cepa infectante em 50% a 80% dos casos (TURNER *et al.*, 2019).

O maior problema com um portador assintomático é que, mesmo que não haja sinais ou sintomas clínicos da doença, ele é uma fonte potencial de infecção e pode disseminar o patógeno pelo ambiente em que é transmitido (LEE *et al.*, 2018). trata-se de profissional de saúde O estado de portador assintomático é ainda mais preocupante quando presente, pois as infecções relacionadas à assistência à saúde podem ser adquiridas

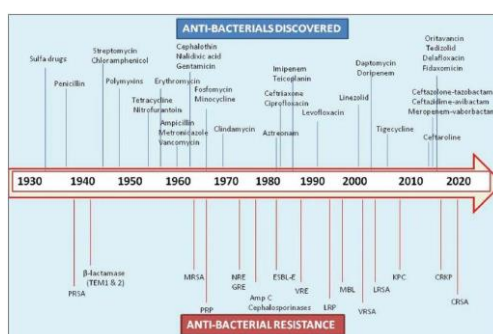
indiretamente pelo contato com as mãos contaminadas da equipe assistencial (MOREMI et al., 2019).

A flexibilidade desse patógeno permite que ele cause uma variedade de infecções caracterizadas por uma variedade de manifestações clínicas, variando de localizada a doença sistêmica altamente letal (DWEBA et al., 2018). Dentre as síndromes infecciosas podemos listar três tipos principais: infecções superficiais, como infecções de pele e tecidos moles; infecções sistêmicas, como bacteremia, osteomielite, pneumonia, endocardite, meningite; e infecções associadas a estafilococos. síndrome da pele escaldada e síndrome do choque tóxico (OLIVEIRA et al., 2018).

2.3 Resistência aos antimicrobianos

A era moderna dos antimicrobianos começou com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming. Desde então, muitas doenças infecciosas, incluindo infecções por estafilococos, foram tratadas com drogas antimicrobianas. No entanto, a rápida aquisição de resistência a medicamentos em *S. aureus* tornou-se um grande problema clínico, pois limita o tratamento com antibióticos de infecções comunitárias e relacionadas à assistência à saúde (GAJDÁCS, 2019). A Figura 1 ilustra a linha do tempo da descoberta ao desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos, em destaque as resistências observadas em *Staphylococcus aureus*.

Figura 1 – Linha do tempo da descoberta ao desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos.



Fonte: adaptada de SARAN et al., 2020.

PRSA: Penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRSA: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*; LRSA: Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*; CRSA: Ceftaroline-resistant *Staphylococcus aureus*.

As cepas de *S. aureus* contêm múltiplos MGEs, como fagos, plasmídeos, transposons, cassetes cromossômicos e ilhas de patogenicidade, que foram adquiridos por transferência horizontal (TURNER et al., 2019). O cassete cromossômico estafilocócico e o transposon Tn1546 conferem especificamente resistência a β -lactâmicos e vancomicina (LEE et al., 2018; CONG et al., 2020).

Em relação ao mecanismo de resistência aos medicamentos MRSA, a primeira coisa a entender é que a mutação da transpeptidase PBP em PBP_{2a} ou PBP₂ leva à resistência aos medicamentos β -lactâmicos. Essas enzimas têm baixa afinidade por antibióticos β -lactâmicos. Sendo assim, permitem que os peptidoglicanos continuem sendo sintetizados mesmo na presença desse agente antimicrobiano, mantendo sua tensão superficial de membrana, por meio da manutenção de sua capacidade regulatória da osmose (LEE et al., 2018).

A resistência aos antimicrobianos de *S. aureus* é definida por mutações em seus genes e/ou pela obtenção de genes de resistência de outras bactérias da mesma espécie, ou, provavelmente, de outras espécies. De forma geral, a resistência por mutação é decorrente de uma alteração no sítio de ação do antibiótico, enquanto a resistência por aquisição de genes de resistência frequentemente envolve destruição ou inativação do antibiótico. Plasmídeo e transposons contribuem de maneira significativa para o último mecanismo (CUSSOLIM et al., 2021).

2.3.1 Resistência à meticilina

A penicilina meticilina semissintética, resistente à penicilinase, foi introduzida na década de 1960 como uma alternativa terapêutica para a infecção por PRSA. Os antibacterianos β -lactâmicos inibem a biossíntese da parede celular por meio de proteínas de ligação à penicilina (PBPs). Ao interagir com essa enzima, os β -lactâmicos impedem a formação completa da camada de peptidoglicano, desencadeando a lise bacteriana (ROSSATO et al., 2021).

No entanto, em 1961, logo após sua introdução na clínica, foi descoberta a primeira cepa de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). A resistência à meticilina ocorre devido à aquisição do gene *mecA* (2,1 kb), que codifica uma proteína de ligação à penicilina alterada (PBP 2a ou PBP_{2'}77 kDa) (DA COSTA et al., 2018).

Sua baixa afinidade pelo anel β -lactâmico permite que a parede celular seja sintetizada de forma intacta, tornando-a resistente a todos os antimicrobianos β -lactâmicos, exceto cefalosporinas de quinta geração como cephrox Lin (DA COSTA *et al.*, 2018).

O gene *mecA* faz parte de um elemento genético móvel denominado cassette cromossômico estafilocócico *mec* (SCC*mec*), que está localizado em uma região específica do genoma denominada *attB_{sc}*, na terceira extremidade do gene *orfX* (TURNER *et al.*, 2019). Além da *mecA*, a resistência à metilina ocorre pela aquisição do gene *mecC*, que codifica uma proteína homóloga à PBP 2a (PBP2aLGA). O *mecC* faz parte do SCC*mec* XI, compartilha 70% de identidade nucleotídica com *mecA* e tem sido implicado na transmissão zoonótica de MRSA (ROSSATO *et al.*, 2021).

2.3.2 Resistência à penicilina

A penicilina foi descoberta em 1928, pelo médico Alexander Fleming, sendo o fármaco de escolha para o tratamento de infecções estafilocócicas no início de 1940. No entanto, já em 1942 foi descrito o primeiro caso de *S. aureus* resistente à penicilina (PRSA, do inglês *penicillin-resistant Staphylococcus aureus*), devido à produção de beta-lactamase (penicilinase) codificada pelo gene *bla_Z*. Esta enzima degrada o anel beta-lactâmico da penicilina, tornando-a assim incapaz de inibir a síntese da parede celular bacteriana. Atualmente, mais de 95% dos isolados são resistentes a esse antimicrobiano (DA COSTA *et al.*, 2018).

9249

2.3.3 Reduzida suscetibilidade à vancomicina

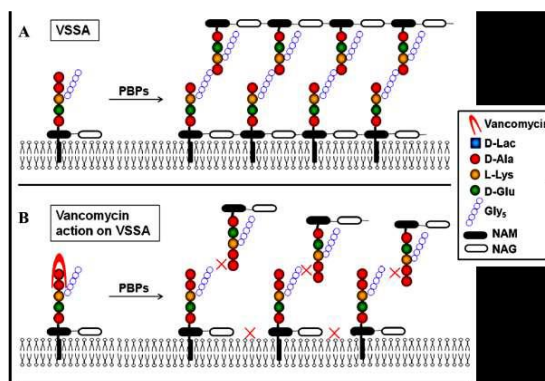
A vancomicina, um glicopeptídeo antibacteriano, foi aprovada em 1958 para o tratamento de infecções causadas por PRSA. No entanto, a metilina, a primeira penicilina semissintética aprovada no mesmo ano, era menos tóxica. Devido à nefrotoxicidade e ototoxicidade, o uso de vancomicina é limitado a pacientes com hipersensibilidade a beta-lactâmicos ou infecções causadas por organismos resistentes a agentes antimicrobianos mais recentes. Atualmente, a vancomicina é a principal opção terapêutica para o tratamento de infecções causadas por MRSA e para o tratamento de pacientes alérgicos a penicilinas ou cefalosporinas (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

A vancomicina previne a polimerização peptídica intracelular pela ligação ao terminal carboxila do resíduo D-alanina-D-alanina (D-Ala-D-Ala) do precursor peptídico, formando um complexo não covalente estável, síntese de paredes celulares Gram-positivas (CONG *et al.*, 2020).

Em suma, na reprodução bacteriana, a estrutura da parede celular (peptidoglicano) precisa ser sintetizada. Para tanto, são adicionados precursores ao peptidoglicano em crescimento por meio de transglicosilação e transpeptidação de PBP (Figura 2). A molécula hidrofílica de vancomicina se liga à porção terminal D-Ala-D-Ala do precursor peptídico. Essa ligação resulta em uma alteração conformacional que impede a incorporação do precursor nas cadeias de peptidoglicano em crescimento e a subsequente transpeptidação, levando à desmontagem da parede celular e à lise bacteriana (CONG *et al.*, 2020). A suscetibilidade à vancomicina, em *S. aureus*, é classificada em três fenótipos pelo manual do Instituto Norte-Americano de Padrões Clínicos e Laboratoriais (CLSI, do inglês *Clinical and Laboratory Standards Institute*): sensível à vancomicina com CIM menor ou igual a 2 µg/mL (VSSA), intermediário com CIM entre 4 e 8 µg/mL (VISA), e resistente com CIM maior ou igual a 16 µg/mL (VRSA) (CLSI, 2020).

Além disso, existe o fenótipo hVISA, que são isolados sensíveis à vancomicina (CIM ≤ 2mg/L), tanto de MSSA quanto de MRSA, mas com uma subpopulação de células (10⁻⁵ a 10⁻⁶), que apresenta níveis intermediários de resistência (CIM ≥ 4 mg/L) (OTHMAN *et al.*, 2019).

Figura 2 – Mecanismo de ação da vancomicina em VSSA.



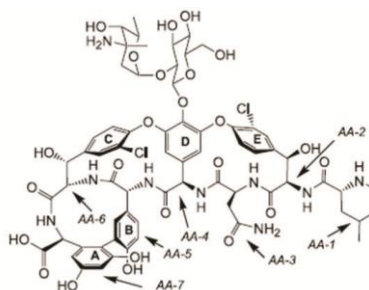
Fonte: adaptada de CONG *et al.*, 2020.

(A) Síntese do peptideoglicano na parede celular. (B) Mecanismo de ação da vancomicina em VSSA. D-Ala: D-Alanina; D-lac: D-lactato; L-Lys: L-Lysina; D-Glu: D-glutamato; Gly5: Pentaglicina; NAM: ácido N-acetilmurâmico; NAG: N-acetylglucosamine.

2.4 Vancomicina

A vancomicina é um glicopeptídeo tricíclico complexo, Figura 3, com massa molecular de aproximadamente 1.500 daltons. Sua fórmula estrutural foi determinada por análise de raio-X e a fórmula molecular do cloridrato de vancomicina é $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$. Sendo cromatograficamente purificada.

Figura 3 – Representação estrutural do antibiótico glicopeptídico vancomicina, destacando os sete aminoácidos AA-1,, AA-7 e os cinco anéis aromáticos A, B, C, D, E presentes.



Fonte: Duarte e Silva, 2018.

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico e permanece a primeira escolha para o tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, também denominado, em inglês, como *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) com resposta clínica bem estabelecida e baixo custo no tratamento. A vancomicina está indicada para o tratamento de pneumonias, osteomielites, septicemias, infecções de pele e partes moles e endocardites, causadas por bactérias gram-positivas susceptíveis a este medicamento (HECKLER, HAHN, 2020).

A vancomicina é um medicamento com índice terapêutico estreito, os níveis plasmáticos desse medicamento no vale, ou seja, a concentração mínima (Cmin) devem ser monitorados a fim de se obter concentrações entre 10 mcg/dL e 20mcg/ dL, que permitam resposta clínica efetiva e segura.

Pode ser encontrado com o nome comercial de Cloridrato de Vancomicina, Amplobac®, Celovan®, Diatracin®, Vancoabbott®, Vancocid®, Vancoson®, Vancotrat®.

2.4.1 Mecanismo de ação

No ano de 2002, nos Estados Unidos, foi descrita a primeira infecção clínica por *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (VRSA, do inglês *vancomycin-resistance Staphylococcus aureus*), aproximadamente cinco décadas após sua aprovação para a terapêutica de infecções por PRSA. Desde então, um total de 52 cepas de VRSA foram relatadas no mundo, incluindo 14 isolados nos EUA, 16 na Índia, 11 no Irã, 9 no Paquistão, 1 no Brasil e 1 em Portugal (CONG *et al.*, 2020).

A vancomicina é lipoglicopeptídeos tem atuação nula frente a infecções por agentes gram-negativos, uma vez que o princípio bactericida dos glicopeptídeos se baseia nos danos à parede celular, estrutura pouco desenvolvida em tais agentes (FILIPPONE *et al.*, 2017).

Existem relatos na literatura de *Staphylococcus aureus* com resistências variadas à vancomicina ao apresentarem paredes celulares mais espessas e complexas, impedindo a atuação da droga. Ademais, dentre os enterococos esse tipo de resistência à vancomicina é ainda mais comum, o que exige abordagens com outros antimicrobianos para sucesso terapêutico (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Por não ser absorvida via gastrointestinal, sua aplicação deve ser feita endovenosa, normalmente em intervalos de 12 horas para manter concentração terapêutica adequada, uma vez que a meia vida da droga no plasma varia de 4 a 6 horas, com eliminação via filtração glomerular, mas também é possível utilizá-la de forma contínua, por meio de bomba de infusão controlada (KHAN *et al.*, 2018).

Embora não seja absorvida via enteral, tem aplicação no tratamento da colite pseudomembranosa, infecção causada pelo *Clostridium difficile* que provoca diarreias muco sanguinolentas e implica importante morbidade ao paciente. Para tal, é administrada em cápsulas para agir na mucosa intestinal, normalmente junto a um antibiótico de ação sistêmica contra anaeróbios, como o metronidazol ou a clindamicina (GUERY *et al.*, 2019).

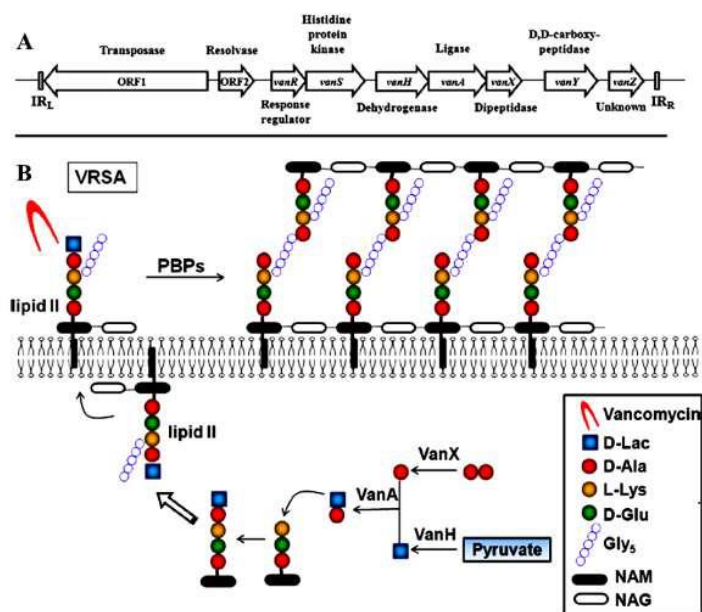
A resistência completa à vancomicina em *S. aureus* é mediada pelo operon *vanA*, codificado no transposon Tn1546, adquirido por conjugação de *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina (VRE, do inglês *vancomycin-resistance Enterococcus faecalis*). Essa resistência é mantida pela retenção de um plasmídeo enterocócico ou pela transposição de Tn1546 do plasmídeo enterocócico para o estafilocócico. Além disso, duas etapas são fundamentais para a resistência à vancomicina mediada pelo operon *vanA*: a hidrólise do dipeptídeo D-Ala-D-

Ala dos precursores peptídicos e a síntese dos precursores de peptideoglicano D-Ala-D-Lac, que substitui D-Ala-D-Ala na síntese do peptideoglicano (CONG *et al.*, 2020).

O operon *vanA* (Figura 4) codifica sete proteínas (VanS, VanR, VanH, VanA, VanX, VanY e VanZ) essenciais para a resistência à vancomicina. VanS e VanR formam um sistema de dois componentes que detecta a presença de vancomicina e que ativa a transcrição do operon, respectivamente. VanH, VanA e VanX modificam os precursores do suscetível D-Ala-D-Ala ao resistente D-Ala-D-Lac. Para isso, VanH serve como uma desidrogenase que reduz o piruvato para formar D-Lac. A VanX atua como uma D, D-dipeptidase que hidrolisa o D-Ala-D-Ala. VanA liga D-Lac a D-Ala para produzir o resistente D-Ala-D-Lac, que substitui D-Ala-D-Ala na síntese do peptideoglicano. VanY é uma D, D-carboxipeptidase que facilita a clivagem do dipeptídeo D-Ala-D-Ala no terminal carboxílico das estruturas pentapeptídicas (CONG *et al.*, 2020).

A função da VanZ não é bem conhecida, mas confere resistência à teicoplanina. A substituição do dipeptídeo terminal D-Ala-D-Ala pelo D-Ala-D-Lac, reduz a afinidade da vancomicina no alvo de ligação e, conseqüentemente, sua ação bactericida (LISSARRAGUE *et al.*, 2020).

Figura 4 – Mecanismo de resistência da vancomicina em VRSA.



Fonte: adaptada de CONG *et al.*, 2020.

(A) Organização do *cluster vanA*. (B) Mecanismo de resistência da vancomicina em VRSA. DALa: D-Alanina; D-lac: D-lactato; L-Lys: L-Lysina; D-Glu: D-glutamato; Gly5: Pentaglicina; NAM: ácido N-acetilmurâmico; NAG: N-acetylglucosamine.

Na revisão publicada em 2020, Cong *et al.* (2020), ao analisar 52 casos de infecções por VRSA, observaram algumas características em comum entre os casos: coinfeção e co-colonização de VRE e MRSA, frequente em pacientes de unidade de terapia intensiva e de unidade de longa permanência; uso prévio de vancomicina, nos três meses anteriores ao isolamento do VRSA; doenças precursoras de infecções por VRSA, como diabetes, insuficiência renal em estágio avançado, feridas gangrenosas e cirúrgicas; linhagem filogenética CC5, a maioria dos isolados de VRSA pertenciam ao complexo clonal 5 (CC5); antibioticoterapia eficaz para VRSA, a daptomicina e a linezolida são os antimicrobianos de escolha no tratamento dessas infecções estafilocócicas.

Contudo, mesmo sendo uma droga antiga, com vasta documentação sobre suas propriedades, como seu amplo espectro e seus efeitos bastante expressivos em diversos sítios de infecção, a vancomicina também apresenta efeitos adversos e tóxicos, especialmente renais, sítio de sua eliminação, de importância clínica, exigindo que sua dose seja sempre titulada de acordo com a função renal do paciente e individualizada para cada caso (LIU *et al.*, 2017).

9254

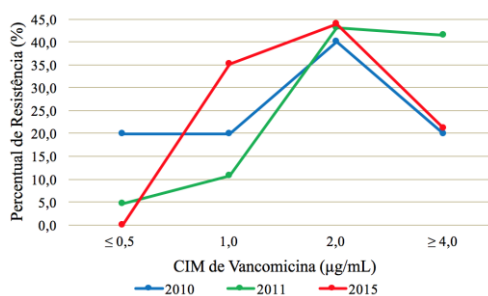
Desta forma, um efeito adverso bem comum com o uso de vancomicina, especialmente em infusão rápida ou em tratamentos prolongados, é a reação de hipersensibilidade mediada por histamina, popularizada pelo nome de síndrome da pessoa vermelha, com prurido e rubor em face, pescoço e ombros, com possibilidade de evolução para edema periorbital, dispneia e choque. Quanto a exantema e febre, são apresentações associadas aos tratamentos por mais de duas semanas. Com a ocorrência de tal síndrome, é prudente a suspensão do antibiótico e da instituição de tratamento de suporte, com anti-histamínicos para reações brandas ou drogas vasoativas em caso de anafilaxia (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

2.4.2 Resistência bacteriana

Em um estudo, foram analisados os perfis de sensibilidade para os antimicrobianos ciprofloxacina (5µg); clindamicina (2µg); eritromicina (15µg); gentamicina (10µg); oxacilina (30µg); penicilina (10U); rifampicina (5µg); sulfametoxazol-trimetoprima (23.75/1.25µg) e

tetraciclina (30µg) em 720 isolados de *S. aureus* provenientes de hemoculturas em um hospital terciário do sul do Brasil. Para vancomicina foram avaliados 174 isolados de *S. aureus* entre 2 010 e 2 015. Verificou-se que as Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) variaram de 0,5 a 8,0 µg/mL, sendo que 49 (29%) apresentaram CIM ≥ 4 µg/mL e foram categorizados como intermediários (DUARTE et al., 2018). Nenhum isolado apresentou resistência à vancomicina. Analisando-se ano a ano pode-se evidenciar um aumento das CIM para vancomicina ao longo do período, como pode ser observado na Figura 5.

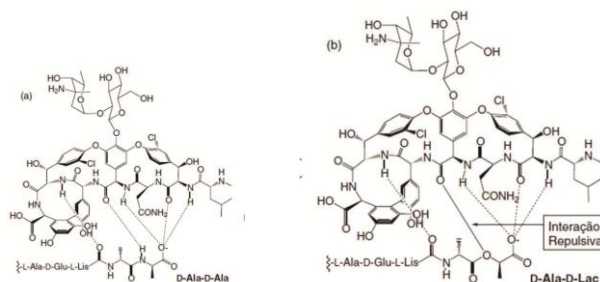
Figura 5 – Variação das Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) de vancomicina obtidas por microdiluição para 174 *S. aureus* isolados de sangue no período de 2010 a 2015.



Fonte: Duarte et al., 2018.

A resistência à vancomicina é codificada pelo gene *van*, onde a expressão deste gene promove a alteração do complexo D-alanil-D-alanina. A modificação do aminoácido terminal D-alanina por D-lactato é codificada pelos genes *van A*, *van B* e *van D*, onde a alteração do aminoácido terminal introduz uma interação eletrostática repulsiva no lugar da ligação de hidrogênio, como representado na Figura 6. Em consequência, a afinidade da vancomicina com a camada de peptidoglicano diminui em um fator superior a 1000 vezes.

Figura 6 – (a) Ligações entre a vancomicina e a porção D-Ala-D-Ala terminal no precursor de peptidoglicano e (b) Interação eletrostática repulsiva entre a vancomicina e a porção modificada D-Ala-D-Lac do peptidoglicano



Fonte: Duarte et al., 2018.

Quando a resistência é codificada pelos genes van C, van E e van G o aminoácido terminal D-alanina é substituído por Dserina. Desta maneira, estes precursores modificados não são reconhecidos pela vancomicina e outros antibióticos do grupo.

CONCLUSÃO

Como demonstrado em diversas formas, os agentes microbiológicos ainda são um risco para a raça humana, uma vez que nosso atual arsenal contra eles não se torna satisfatório, onde, bactérias como a estudada acima, o *S. aureus*, possuem mecanismos de resistência de diversas maneiras.

O *S. aureus* é um dos principais patógenos relacionados com infecções em todo o mundo, causando morbidades tanto no ambiente hospitalar quanto na comunidade. Atualmente tem sido cada vez mais frequente o relato de resistência deste patógeno a vários antimicrobianos, dentre eles a resistência a meticilina, a qual caracteriza o MRSA, o que tem preocupado a comunidade médica do Brasil e do mundo.

9256

A resistência à meticilina apresentada por *S. aureus* continua sendo um grande problema de saúde pública no mundo todo. Além disso, a emergência de VRSA, VISA e hVISA desafia a medicina moderna, uma vez que os glicopeptídeos, como a vancomicina, apresentam-se como uma das últimas opções disponíveis para o tratamento de infecções graves causadas por MRSA.

Mundialmente a emergência de micro-organismos resistentes a antimicrobianos é um problema de saúde pública onde diversos fatores devem ser aludidos para que se possa compreender os processos relacionados à ação de antimicrobianos e os mecanismos de resistência. Sobretudo, faz-se necessário o uso de uma terapêutica racional e medidas de controle de infecções relacionadas à assistência em saúde. Apesar do aparecimento da resistência à vancomicina, este continua a ser um antimicrobiano importante para o tratamento de infecções severas e sua administração tem contribuído para a redução do número de infecções.

REFERÊNCIAS

- ABRANTES, J.A.; NOGUEIRA, J.M.R. Resistência bacteriana aos antimicrobianos: uma revisão das principais espécies envolvidas em processos infecciosos. **RBAC**. 2021;53(3):219-223.
- CUSSOLIM, P.A *et alli*. Mecanismos de resistência do *staphylococcus aureus* a antibióticos. **Revista Faculdades do Saber**, 2021;6(12):831-43..
- DUARTE, F.C *et alli*. Bacteremia causada por *Staphylococcus aureus*: Uma análise de quinze anos da sensibilidade a antimicrobianos em um hospital terciário do Brasil. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, 2018;8(3): 32-238.
- DWEBBA, Cwengile C.; ZISHIRI, Oliver T.; El ZOWALATY, Mohamed E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: livestock-associated, antimicrobial, and heavy metal resistance. **Infection and Drug Resistance**, v. 11, n. 1, p. 2497-2509, Nov. 2018.
- GAJDÁCS, Márió. The Continuing threat of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Antibiotics**, v. 8, n. 2, p. 52, May 2019.
- GOLDMANN, Oliver; MEDINA, Eva. *Staphylococcus aureus* strategies to evade the host acquired immune response. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 308, n. 6, p. 625-630, Aug. 2018.
- HECKLER, A.D.; HAHN, S.R. Implementação de um protocolo de monitorização terapêutica de vancomicina em adultos. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, 2020;10(3):1-14.
- KHAN, A.; WILSON, B.; GOULD, I. M. Current and future treatment options for community-associated MRSA infection. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**,; v. 19, n.5, p.457-470, 2018.
- KONEMAN, Elmer *et al*. **Diagnóstico Microbiológico**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2018. p. 637-643.
- LEE, Andie S. *et al*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 18033, p. 1-23, May 2018.
- LISSARRAGUE, S *et alli*.. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida heterogénea a vancomicina: reporte de un caso. **ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas**, 2020;45(4):20-23.
- MOREMI, Nyambura *et al*. The role of patients and healthcare workers *Staphylococcus aureus* nasal colonization in occurrence of surgical site infection among patients admitted in two centers in Tanzania. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 8, n. 1, p. 102, June 2019.

OLIVEIRA, M.F *et alli*. Revendo o tratamento para pneumonia causada por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. **Research, Society and Development**, 2022;11(1):e8411124338.

PENG, Haiying *et al*. Comparison of community- and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a Chinese tertiary hospital, 2012-2017. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p.17916, Dec. 2018. ROSSATO, A.M *et alli*.. Características moleculares de *Staphylococcus aureus* susceptível à vancomicina poderiam ajudar a prever falhas no tratamento devido a reduzida susceptibilidade à vancomicina. **Rev. Epidemiol. Controle Infecç.** Santa Cruz do Sul, 2018;8(4):422-427.

TERRA, M.R.; SILVA, R.S. Vancomicina - um antimicrobiano de importância nosocomial. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research** – BJSCR., 2017;19(3):76-80.

TURNER, Nicholas A. *et al*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 4, p. 203-218, Apr. 2019.