

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**Morte por Staphylococcus aureus comunitário  
resistente à meticilina: um alerta!**

**- Relato de caso -**

**Júlia Lima Vieira**

Orientador: Professor Jefferson Piva

Coorientadora: Professora Taís Sicca da Rocha

**PRM Medicina Intensiva Pediátrica**

Porto Alegre, fevereiro de 2023

## CIP - Catalogação na Publicação

Lima Vieira, Júlia

Morte por *Staphylococcus aureus* comunitário resistente à metilicina: um alerta!

/ Júlia Lima Vieira. -- 2023.

12 f.

Orientador: Jefferson Piva.

Coorientador: Taís Sica da Rocha.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Medicina Intensiva Pediátrica, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Pneumonia necrotizante. 2. Pediatria. 3. Choque séptico. 4. Resistência antimicrobiana. 5.

*Staphylococcus aureus*. I. Piva, Jefferson Piva, orient. II. Sica da Rocha, Taís, coorient. III. Título.

## RESUMO

Tem-se observado um aumento na prevalência mundial de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina da comunidade (CA-MRSA), causando preocupação devido à associação com infecções potencialmente fatais. Dentre as infecções invasivas causadas por CA-MRSA, a pneumonia necrotizante é rara, porém com alta morbidade e mortalidade. Este relato de caso descreve a evolução dramática de um paciente masculino, previamente hígido, atendido em hospital terciário de Porto Alegre. O objetivo deste estudo é alertar para a ocorrência desse raro evento em nosso meio, assim como discutir os diversos achados anatomopatológicos.

**Palavras-chave:** pneumonia necrosante, pediatria, farmacorresistência bacteriana, choque séptico

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>2. RELATO DE CASO .....</b>	<b>6</b>
<b>3. DISCUSSÃO DO CASO.....</b>	<b>8</b>
<b>4. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>10</b>
<b>5. LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....</b>	<b>11</b>

## 1. INTRODUÇÃO

*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina da comunidade (CA-MRSA), por definição, apresenta MIC para oxacilina  $\geq 4$  mcg/mL, que configura resistência intrínseca a todos os beta-lactâmicos, incluindo cefalosporinas, e está associada à presença do gene *mecA*. Apresenta características bacteriológicas e epidemiológicas distintas do MRSA de origem hospitalar, incluindo o perfil de resistência aos demais antimicrobianos, a caracterização genotípica por linhagem, o elemento genético que codifica a resistência à meticilina e o perfil de produção de toxinas (1). Não há estudos de prevalência de CA-MRSA no Brasil, mas tem-se observado um aumento na prevalência mundial, causando preocupação devido à associação com infecções potencialmente fatais. (2) Um estudo realizado no Camarão demonstrou um aumento da prevalência de 20-30% em 2003 até 80% em 2019. (3) Uma metanálise de estudos de prevalência populacional em cidades e regiões dos Estados Unidos revelou um aumento dramático nas infecções por CA-MRSA nas últimas duas décadas, com cepas de CA-MRSA endêmicas em níveis não precedentes em muitas regiões dos Estados Unidos, com um aumento heterogêneo entre as regiões, que parece ter ocorrido mais cedo em crianças que adultos. (4).

A transmissão ocorre através do contato com indivíduo colonizado ou com superfície contaminada; os clones de CA-MRSA podem ser mais eficientes que outras cepas para colonizar o corpo humano e sobreviver em superfícies. Fatores de risco envolvem situações de contato físico frequente, ruptura da integridade da pele, compartilhamento de itens, condições de moradia e higiene precárias, aglomerações, hábito sexual (sexo entre homens), exposição a vários antibióticos. O risco de infecção aumenta significativamente com a colonização. (2,5)

Dentre as infecções invasivas causadas por CA-MRSA, a pneumonia necrotizante é rara, porém com alta morbidade e mortalidade. Registros nos Estados Unidos e Europa referem mortalidade acima de 50%, acometendo adolescentes e adultos jovens saudáveis. (1) Ao relatar este caso envolvendo adolescente hígido com evolução fulminante de CA-MRSA atendido em hospital terciário de Porto Alegre pretendemos alertar para a ocorrência desse raro evento em nosso meio, assim como discutir os diversos achados anatomopatológicos.

## 2. RELATO DE CASO

Paciente masculino, previamente hígido (13 anos, 40 quilos), iniciou com cefaleia, odinofagia e tosse seca. No segundo dia apresentou febre, progredindo com dispneia e dor torácica. Consultou em Unidade de Pronto Atendimento, onde foi diagnosticada amigdalite, recebendo sintomáticos e alta com prescrição de prednisolona e amoxicilina. No quarto dia apresenta piora da odinofagia acompanhado de dispnéia leve e um episódio de vômito. No final da manhã a professora da escola acionou o SAMU em razão da palidez, dispneia e abaulamento cervical. Na chegada ao hospital apresentava taquipneia, intenso esforço respiratório, má perfusão periférica e pulsos fracos, além de enfisema subcutâneo cervical e torácico. Evoluiu com insuficiência ventilatória e necessidade de intubação orotraqueal. Após a intubação apresentou sangramento pelo tubo traqueal. Raio-x de tórax com opacidades bilaterais e enfisema subcutâneo extenso. Realizada drenagem de tórax bilateral por suspeita de hemopneumotórax, com saída de conteúdo sanguinolento. Iniciada noradrenalina e encaminhado para Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico (UTI-P) de hospital terciário.

Na chegada à UTI-P foi constatada parada cardiorrespiratória em assistolia, sendo iniciada imediatamente a reanimação cardio-respiratória. O tubo traqueal estava em posição adequada, porém com sangramento profuso na aspiração e grande quantidade de resíduo gástrico borráceo na cavidade oral. Retorna ao ritmo sinusal após 6 minutos, sendo iniciada adrenalina em infusão contínua. Solicitada transfusão imediata de plasma, hemácias e plaquetas. Iniciado ácido tranexâmico bolus seguido de infusão contínua. Iniciada antibioticoterapia com cefepime e clindamicina, pela gravidade e pela suspeita de aspiração por história de vômito. No exame físico pós parada, apresentava má perfusão periférica, pupilas mióticas simétricas e enfisema subcutâneo extenso em região cervical, tórax e membros superiores. Realizada coleta de exames laboratoriais (Tabela 1), incluindo tromboelastograma (Figura 1) e raio-x de tórax (Figura 2). Raio-x apresentava extensas opacidades consolidativas pulmonares, pneumomediastino e enfisema subcutâneo extenso. Uma hora após a admissão evoluiu com anisocoria, sendo manejado com manitol e hiperventilação. Desenvolveu nova parada cardiorrespiratória com atividade elétrica sem pulso, revertendo em 1 ciclo e 1 dose adrenalina. Recebeu segunda dose de manitol e iniciada solução hipertônica contínua, revertendo anisocoria.

Foram associadas vasopressina e dobutamina por hipotensão persistente, necessitando de doses altas de vasopressor, sem estabilização hemodinâmica. Manteve sangramento profuso em tubo endotraqueal, mesmo após transfusão hemoderivados. O tromboelastograma foi compatível com coagulação intravascular disseminada. Necessitava parâmetros elevados em ventilação mecânica, sem manter saturação de oxigênio adequada. Mantido com drenos pleurais em aspiração contínua. Acionado plantão da otorrinolaringologia por suspeita de abscesso amigdaliano com progressão para tecidos moles adjacentes. Sem maiores alterações à laringoscopia direta e oroscopia. Discutido com cirurgia pediátrica realização de fibrobroncoscopia a beira-leito para identificação da causa do sangramento e também discutida a indicação de instalação de membrana oxigenadora extracorpórea. Porém, paciente evoluiu rapidamente com deterioração clínica, mantendo sangramento maciço em tubo endotraqueal, hipoxemia progressiva, hipotensão refratária, sem resposta a nenhuma medida terapêutica, evoluindo a óbito 5 horas após a chegada na UTI-P. Posteriormente, identificado crescimento na hemocultura periférica coletada na chegada à UTI -P de *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina, sensível aos demais antibióticos, e *Haemophilus influenzae*, multissensível.

Na necropsia destacam-se os seguintes achados: pneumonia necrotizante por *Staphylococcus aureus* associado a hemorragia alveolar difusa; hemorragia de vias aéreas inferiores; enfisema subcutâneo maciço, pneumomediastino, derrame pleural e pericárdico; coinfeção por *Haemophilus influenzae*; medula óssea hipocelular com depleção da série granulocítica e hemofagocitose; choque misto com componente séptico e hipovolêmico; coagulação intravascular disseminada; alterações isquêmicas multiorgânicas associadas ao choque em fase terminal, presentes em sistema nervoso central, rins, fígado, vesícula biliar, pâncreas e intestino delgado.

A conclusão da avaliação anatomopatológica foi de que a necrose tecidual causada pelo agente bacteriano levou à perda da integridade da árvore brônquica com consequente extravasamento de ar para os tecidos, desencadeando o quadro de enfisema subcutâneo maciço e pneumomediastino. A extensa necrose tecidual também comprometeu paredes vasculares, desencadeando os quadros de hemorragia alveolar difusa e hemorragia de vias aéreas inferiores.

### 3. DISCUSSÃO DO CASO

Quando foi descrito pela primeira vez em 1961, o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina era considerado um patógeno nosocomial; essa percepção mudou significativamente nas últimas duas décadas. (8) O primeiro relato definitivo de CA-MRSA foi em 1993 em uma população aborígine da Austrália, sem contato com grandes centros, e que tinha um perfil de cepa diferente das previamente identificadas. Ainda na mesma década, entre 1997-1999, 4 crianças morreram de sepse ou pneumonia necrotizante por CA-MRSA na região Centro-Oeste dos Estados Unidos. Desde então, a epidemiologia do CA-MRSA vem mudando mundialmente, chamando a atenção devido sua rápida emergência, aumento na prevalência e potencial para causar infecções invasivas graves em pacientes jovens e hígidos. (8, 9)

Cepas de CA-MRSA apresentam fatores de virulência que neutralizam a resposta do sistema imune e retardam a resposta adaptativa, promovendo disseminação bacteriana em órgãos e tecidos. Produzem altas concentrações de peptídeos citolíticos que recrutam, ativam e lisam neutrófilos. Dentre estes, a leucocidina de Panton-Valentine (PVL) é uma exotoxina frequentemente encontrada em cepas de CA-MRSA, codificada pelos genes *lukS-PV* e *lukF-PV*. Tem propriedades tóxicas e imunomodulatórias e é associada a infecções cutâneas de tecidos moles e pneumonias necrotizantes severas. Tem como alvo principalmente neutrófilos, monócitos e macrófagos, se conectando a receptores na membrana destas células, induzindo a formação de poros, levando à destruição celular. Também induz à liberação de citocinas pró inflamatórias, sendo um importante fator de virulência associado a pneumonias necrotizantes. (5, 6)

A prevalência de *Staphylococcus aureus* produtor de PVL é bastante variável e é associada a certas cepas e linhagens, principalmente em CA-MRSA. A testagem é bastante restrita, sendo raramente realizada fora de centros de referência, sendo sub-representada e inaccurada (6). Em um estudo brasileiro que avaliou os registros relacionados ao CA-MRSA nacionais, foram identificados os genes associados à PVL em 100% das cepas identificadas. (5)

O espectro clínico das infecções por CA-MRSA inclui infecções de partes moles e infecções invasivas, espontâneas ou em decorrência das lesões cutâneas. Dentre as lesões invasivas incluem-se artrite séptica, bacteremia sem foco, pneumonia necrotizante, meningite, fascíte necrotizante, infecções cervicais profundas incluindo abscesso retrofaríngeo, linfadenite, celulite orbitária, endocardite e sepse. A pneumonia necrotizante associada a CA-MRSA costuma acometer



pacientes jovens e hígidos, com elevada morbidade e mortalidade (8-100%). (1, 5, 6, 7) É descrita a associação de casos severos à síndrome gripal por Influenza; em um estudo que avaliou casos de pneumonia necrotizante por CA-MRSA encontrou essa associação em 33-71% dos casos. Neste mesmo estudo também foi encontrada uma frequência de presença dos genes da citotoxina de Pantón Valentine de 85- 100% nesses casos. (1) Geralmente apresentam febre elevada e hemoptise de início precoce, rapidamente evoluindo para insuficiência ventilatória e choque séptico, como no caso deste paciente. A leucopenia, também presente nesse caso, é um achado frequente e preditor de mau prognóstico. (1, 6, 7)

Sobre o tratamento, em casos em que há suspeita de pneumonia associada a CA-MRSA, conforme epidemiologia local e sazonalidade da Influenza, indica-se o início precoce de cobertura antimicrobiana, frequentemente com associações, além da terapia de suporte, se ajustando o espectro conforme resultado das culturas posteriormente. Nas pneumonias fulminantes por CA-MRSA produtor de PVL, é recomendada a utilização de um inibidor de toxina como clindamicina, rifampicina ou linezolida. Combinações de vancomicina com clindamicina ou rifampicina, ou rifampicina com linezolida ou clindamicina tem demonstrado sucesso. Muitas vezes terapia com membrana oxigenadora extracorpórea pode ser considerada de forma precoce nestes casos. (6)

A evolução clínica e os achados anatomopatológicos encontrados no paciente descrito neste estudo são compatíveis com a variante de CA-MRSA produtor de PVL. Para o diagnóstico conclusivo é necessário a pesquisa dos genes específicos lukS-PV e lukF-PV por exame de reação em cadeia da polimerase, não disponíveis no hospital onde o paciente foi atendido. Este caso chama a atenção pelo quadro infeccioso fulminante e dramático em paciente jovem previamente hígido. Infelizmente, na chegada para atendimento em UTI-P do hospital terciário ele já se encontrava com sinais de choque séptico e hipovolêmico em fase terminal, como foi registrado no exame anatomopatológico. É importante estar atento aos fatores de risco, condições epidemiológicas e quadro clínico de apresentação para buscar ofertar o tratamento antimicrobiano adequado de forma precoce, além da terapia de suporte.

#### 4. REFERÊNCIAS

1. Hidron AI, Low CE, Honig EG, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 as a cause of necrotising community-onset pneumonia. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:384-92.
2. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H et al. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carrying Panton-Valentine Leukocidin Genes: Worldwide Emergence. *Emerging Infectious Diseases.* 2008; Vol. 9, No. 8.
3. Mohamadou M, Essama SR, Ngonde, Essome MC, Akwah L, Nadeem N, Gonsu K, et al. High prevalence of Panton-Valentine leukocidin positive, multidrug resistant, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains circulating among clinical setups in Adamawa and Far North regions of Cameroon. *PLoS ONE.* 2022;17(7):e0265118.
4. Epidemics of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2013;8(1):e52722
5. Evangelista SS, Oliveira, AC. *Staphylococcus aureus* metilino resistente adquirido na comunidade: um problema mundial. *Rev Bras Enferm.* 2015; 68 (1)
6. Saeed K, Gould I, Esposito S, Ahmad-Saeed N, Ahmed SS, Alp E et al. Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* : a position statement from the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 51(1), 16–25.
7. Larsen SAH, Kyhl K, Baig S, Petersen A, Steinum MR, Clemmensen S et al. Life-Threatening Necrotizing Pneumonia with Panton-Valentine Leukocidin-Producing, Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* in a Healthy Male Co-Infected with Influenza B. *Infect. Dis. Rep.* 2022; 14, 12–19.
8. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 2018 Sep 12;31(4):e00020-18.
9. Kale P, Dhawan B. The changing face of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Indian Journal of Medical Microbiology.* 2016; 34(3): 275-285.

## 5. LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 - Resultado de exames

Exames	Resultados	Exames	Resultados
Hematócrito	34,9%	Aspartato aminotransferase	136U/L
Hemoglobina	11,2g/dL	Alanina aminotransferase	46U/L
Leucócitos	950 / uL (Bastões 3%; segmentados 20%; Linfócitos 66%)	Proteína C Reativa	89mg/L
Plaquetas	25000 /uL	Creatinina	2,23mg/dL
INR	3,76	Uréia	73mg/dL
Tempo de protrombina	21%	Sódio	140mEq/L
Tempo de tromboplastina parcial ativada	165 segundos	Potássio	3,5mEq/L
Fibrinogênio	113mg/dL	Magnésio	3mg/dL
Gasometria	pH 6,81 pCO <sub>2</sub> 117 HCO <sub>3</sub> 18 sVO <sub>2</sub> 34%	Fósforo	10,3mg/dL
Lactato	14mmol/L	Cálcio iônico	4,9mg/dL
Troponina	135 segundos	Cloro	106mEq/L
BNP	120pg/mL		

Figura 1 - Tromboelastograma

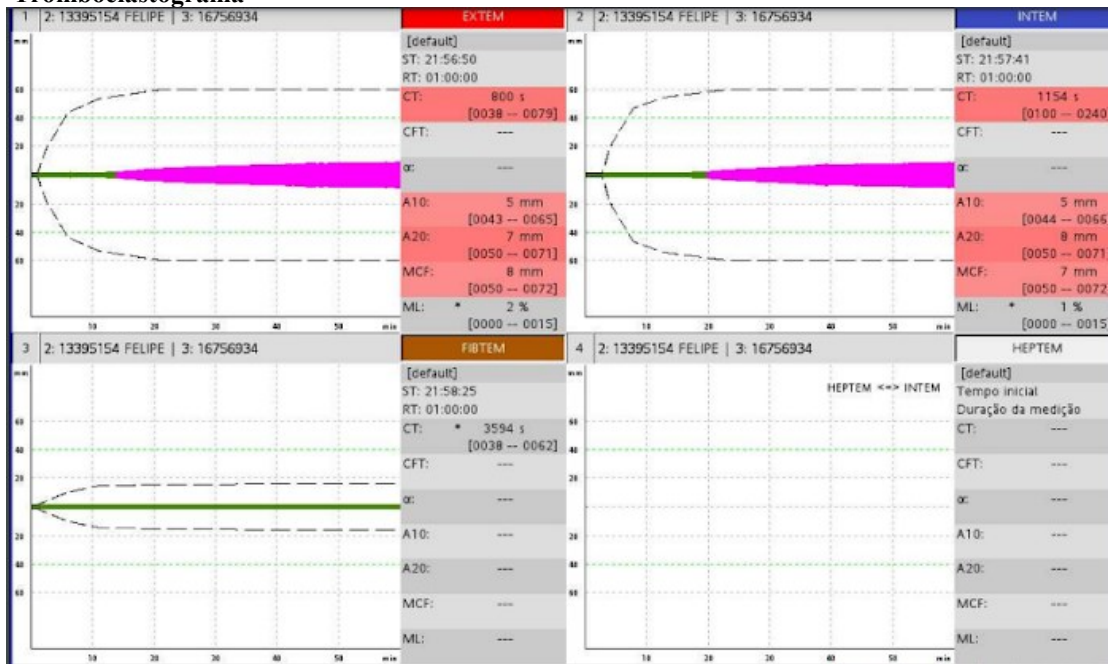


Figura 2 - Raio-x de tórax

