



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) não suscetível a vancomicina – alternativas terapêuticas

Maria Margarida Pereira Ventura

Orientado por:

Prof. Doutora Emília de Jesus da Encarnação Valadas

Coorientado por:

Dr. Diogo Miguel Freire Leitão Duarte Mendes Pedro

Julho'2023

RESUMO

A bacteriemia causada por *Staphylococcus aureus*, particularmente aquela causada por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) constitui um problema de saúde pública em termos globais, exibindo taxas elevadas de morbimortalidade. Embora nos últimos anos se tenha observado uma diminuição da taxa de incidência de infecções por MRSA, este continua a ser um microrganismo epidemiologicamente importante.

Embora a vancomicina seja recomendada como primeira linha em infecções por MRSA, este antibiótico tem uma atividade bactericida lenta pelo que pode estar associado a falência terapêutica nos casos de bacteriemia complicada. Contudo, quando se procuram alternativas terapêuticas, a evidência é escassa e frequentemente de má qualidade ou com populações heterogêneas, não permitindo tirar conclusões seguras relativamente a superioridade terapêutica.

Sendo este um tema com grande relevância clínica, pretendeu-se com este Trabalho Final de Mestrado realizar uma revisão da literatura existente sobre bacteriemia por MRSA, abordagem ao doente e opções existentes. Evidenciando a pertinência deste tema, como ponto de partida para a revisão narrativa, relata-se um caso clínico de um doente de 75 anos, com diabetes *mellitus* tipo II, doença renal crónica terminal a realizar hemodiálise, internado por bacteriemia persistente por MRSA com múltiplas focalizações, após internamento prévio.

Palavras-chave: Bacteriemia, *S. aureus*, MRSA, Antibióticos

Abstract:

Bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*, particularly methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), is a global public health issue, exhibiting high rates of morbidity and mortality. Although a decrease in the incidence rate of MRSA infections has been observed in recent years, this microorganism remains an epidemiologically important microorganism.

Vancomycin is recommended as first-line therapy for MRSA infections. However, this antibiotic has a slow bactericidal activity and may be associated with therapeutic failure in cases of complicated bacteremia. Moreover, when therapeutic alternatives are sought, the evidence is scarce and often of poor quality or with heterogeneous populations, not allowing conclusions to be drawn about therapeutic superiority.

Given that this is a topic with great clinical relevance, this Master's Thesis aimed to conduct a literature review on MRSA bacteremia, patient approach and existing therapeutic options. Highlighting the relevance of this topic, as a starting point for the narrative review, a clinical case of a 75-year-old patient with type II diabetes, end-stage chronic kidney disease undergoing hemodialysis, hospitalized for persistent MRSA bacteremia with multiple foci, after previous hospitalization, is reported.

Keywords: *S. aureus*, MRSA, Bacteriemia, Antibiotics

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentado

Índice	
Abreviaturas	4
Introdução	5
1. Staphylococcus aureus	5
2. Fatores de Virulência e Patogenicidade	6
3. Principais tipos de infecção	7
4. Fatores de risco para colonização e infecção	8
Caso Clínico	10
Discussão	14
1. Staphylococcus aureus resistente à metilina (MRSA)	14
2. Epidemiologia de MRSA	17
3. Bacteriemia por MRSA	20
4. Diagnóstico e Abordagem à Bacteriemia por MRSA	22
5. Terapêutica	24
Conclusão	44
Referências	46

Índice de Gráficos

<i>Gráfico 1- Taxa de incidência de MRSA em Portugal desde 2000 até 2021. In ECDC Surveillance Atlas of Infectious Disease – MRSA. Isolamentos realizados a partir de hemoculturas e de culturas de líquido cefalo-raquidiano.</i>	18
--	-----------

Índice de tabelas

<i>Tabela 1 - Antimicrobianos com atividade anti-MRSA organizados segundo local de ação</i>	25
---	-----------

Abreviaturas

AMP – Péptido antimicrobiano
CHULN-HSM – Centro Hospitalar
Universitário Lisboa Norte – Hospital de
Santa Maria

CVC- Catéter venoso central

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EMA – Agência Europeia de
Medicamentos

ESC – Sociedade Europeia de
Cardiologia

EPS – Substâncias Extra-poliméricas

FDA – Food and Drug
Administration

¹⁸F-FDG – ¹⁸F-Fluorodesoxiglicose

hVISA – VISA heterogéneo

MALDI-TOF-MS – *Matrix Assisted
Laser Desorption/Ionisation – of Flight
Mass Spectrometry*

MIC – Concentração inibitória
mínima

MRSA – *Staphylococcus aureus*
resistente à metilina

MSSA – *Staphylococcus aureus*
metilina sensível

MPO – mieloperoxidase

NETS – Redes Extracelulares de
Neutrófilos

PBP – *Penicillin Binding Protein*

PCR – Polymerase Chain Reaction

pcr- Proteína C Reativa

PCT – Procalcitonina

PET-TC – Tomografia
Computorizada de Emissão de Positrões

PIA – Polissacarídeo de Adesão
Intracelular

PSSA – *Staphylococcus aureus*
penicilina sensível

RMN – Ressonância Magnética

RNA – Ácido Ribonucleico

ROS – Espécie Reativa de Oxigénio

sarA – Gene Regulador Acessório
Estafilocócico

SCCmec – Cassete de Cromossomas
Estafilocócicos *mec*

SCVs – Pequenas Colónias Variantes

ST- Tipo de Sequência

SUC – Serviço de urgência central

TC – Tomografia Computarizada

TSA – Teste de suscetibilidade aos
antibióticos

VISA – *Staphylococcus aureus* com
resistência intermédia a vancomicina

VRSA – *Staphylococcus aureus*
vancomicina resistant

Introdução

A bacteriemia causada por *Staphylococcus aureus*, particularmente a bacteriemia causada por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) constitui um problema *major* a nível da saúde pública em termos globais, exibindo taxas elevadas de morbimortalidade. Embora nos últimos anos se tenha observado uma diminuição da taxa de incidência de infeções por MRSA, este continua a ser um microorganismo epidemiologicamente importante. Neste trabalho foi efetuada uma revisão narrativa sobre bacteriemia causada por MRSA, partindo de um caso clínico. Para introduzir este tema, apresenta-se inicialmente uma revisão teórica sobre a espécie *Staphylococcus aureus*, infeções causadas pela mesma. Segue-se a descrição do caso clínico, e posteriormente a discussão, que inclui a revisão narrativa e análise do caso clínico.

1. *Staphylococcus aureus*

O género *Staphylococcus* pertence à família *Micrococcaceae*, uma família de cocos gram-positivo que se costumam agrupar em forma de cacho, são imóveis, catalase positivos, não esporulados e anaeróbios facultativos. Atualmente este género tem cerca de 85 espécies e 30 subespécies (*List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature*), sendo *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) a espécie clinicamente mais relevante. (Lowy, n.d.; Shoaib et al., 2023)

S. aureus é tanto reconhecido como uma bactéria patogénica como uma bactéria comensal, estimando-se que colonize cerca de 80% da população em geral. (Lam & Stokes, 2023) O principal local de colonização é a porção anterior das narinas, podendo estar também presente em membranas mucosas, pele, trato gastrointestinal e trato urinário. (Shoaib et al., 2023) Embora a maioria dos portadores de *S. aureus* não desenvolva infeção por este agente, frequentemente a colonização pode preceder a infeção.

A resistência aos antibióticos tem vindo a ser um problema crescente no que diz respeito a *S. aureus*. De acordo com o seu perfil de sensibilidade esta espécie pode ser classificada como:

- *Staphylococcus aureus* suscetível à penicilina I (PSSA) o que atualmente corresponde a menos de 5% dos isolados (Lowy, n.d.), dado a ubiquidade do plasmídeo que contém a enzima penicilinase nesta espécie;
- *Staphylococcus aureus* suscetível à meticilina (MSSA), beta-lactâmico resistente à ação degradadora da penicilinase;
- MRSA caso seja resistente à meticilina e tenha uma concentração inibitória mínima (MIC) para a vancomicina $\leq 2\mu\text{g/mL}$;
- *Staphylococcus aureus* vancomicina-intermédio (VISA) com $4 \leq \text{MIC} \leq 8\mu\text{g/mL}$ para a vancomicina;
- *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (VRSA) com $\text{MIC} \geq 16\mu\text{g/mL}$ para vancomicina. (Lam & Stokes, 2023)

2. Fatores de Virulência e Patogenicidade

Ao contrário da maioria das bactérias que apenas dependem de um número reduzido de fatores de virulência, *S. aureus* tem a capacidade de produzir uma grande diversidade de fatores de virulência, que incluem toxinas, fatores de evasão imunológica e uma vasta gama de proteínas e enzimas que permitem a colonização e infeção do hospedeiro.

As infeções sistémicas por *S. aureus* frequentemente começam com uma agressão da bactéria contra epitélio, através da ação da α -toxina, que tem a capacidade de formar poros em células-alvo comprometendo o seu citoesqueleto e de provocar rotura epitelial e endotelial ao quebrar junções aderentes. Outro mecanismo que pode iniciar as infeções pode ser através da contaminação de dispositivos médicos implantados com produção de biofilme.

Na corrente sanguínea, as bactérias podem atacar e eliminar ativamente as células do sistema imunitário, como os neutrófilos, por meio de toxinas citolíticas ou, persistir nessas células para alcançar a distribuição sistémica.

Na formação subsequente de abscesso estão implicados vários fatores de virulência diferentes, que incluem proteínas de superfície específicas, toxinas e exoenzimas.

A fim de perpetuar a infeção, *S. aureus* evita ser eliminado pelo sistema imunitário do hospedeiro. Atuando, segundo sistematização feita por *Cheung et al.*, em cinco vertentes diferentes, nomeadamente:

- a) Inibição da diapedese, quimiotaxia e ativação de neutrófilos;
- b) Inibição da fagocitose, produzindo cápsula, ou exopolissacarídeo de Polissacarídeo de Adesão Intracelular (PIA), ou biofilme;
- c) Inibição da opsonização através da produção de proteínas;
- d) Inibição dos mecanismos bactericidas dos neutrófilos, como as espécies reativas de oxigénio (ROS), a mieloperoxidase (MPO), peptídeos antimicrobianos (AMPs), lisozima, e redes extracelulares de neutrófilos (NETs) através da produção de enzimas e toxinas;
- e) Eliminação de neutrófilos por toxinas citolíticas, ou desencadeando apoptose. (Cheung et al., 2021)

3. Principais tipos de infeção

Sendo um microorganismo frequentemente comensal, *S. aureus* pode provocar doença no seu hospedeiro. Adicionalmente, pode ser adquirido em contexto hospitalar, por contacto com pessoas colonizadas, por contacto com animais, ou por implantação de dispositivos médicos contaminados ou secundariamente infetados. Adicionalmente, no caso das intoxicações alimentares estafilocócicas, pode haver exposição direta a toxinas estafilocócicas, sem ocorrer infeção. Tendo em conta os variados fatores de virulência presentes nesta, também os tipos de infeção são variados tendo um amplo espectro de gravidade e de complicações: (Lowy, n.d.)

- Pele e tecidos moles:
 - Foliculite;
 - Abscesso, furúnculo, carbúnculo;
 - Celulite;
 - Impetigo;

- Mastite;
- Infecção de ferida cirúrgica;
- Infecções musculoesqueléticas:
 - Artrite séptica;
 - Osteomielite;
 - Piomiosite;
- Infecções do trato respiratório:
 - Pneumonia;
 - Embolismo pulmonar séptico;
 - Empiema;
- Infecção do trato urinário;
- Bacteriemia;
- Endocardite infecciosa;
- Infecções relacionadas com dispositivos médicos;
- Infecções mediadas por toxinas:
 - Intoxicação alimentar;
 - Síndrome de choque tóxico;
 - Doença de Ritter
 - Síndrome de Pele Escaldada Estafilocócica.

4. Fatores de risco para colonização e infecção

Apesar de haver grande prevalência de MRSA associado ao contexto hospitalar em Portugal, aquilo que se verifica é que na comunidade, a prevalência de MRSA é baixa na população saudável sem fatores de risco. (Almeida et al., 2021) Pelo que, o reconhecimento dos fatores de risco para colonização e infecção por MRSA são importantes na abordagem de doentes com origem de infecção aparente em ambulatório. Sendo os principais fatores de risco (Norma 018/2014, DGS):

- Residência em lar ou instituição;
- Internamento nos 6 meses anteriores;
- Cirurgia nos 6 meses anteriores;

- Doença Renal crónica em hemodiálise;
- Dispositivos médicos implantados:
 - Ex: Pacemaker; Acesso venoso; Prótese; Nefrostomia...
- Neoplasia sólida;
- Imunossupressão:
 - Ex: Diabetes *mellitus*; Corticoterapia; Terapêutica biológica; Infecção por vírus da imunodeficiência humana; aplasia medular; cirrose hepática.

Caso Clínico

Apresenta-se o caso de um homem de 75 anos, caucasiano, residente em Lisboa em domicílio próprio sozinho, parcialmente dependente nas atividades de vida diárias tendo apoio de uma cuidadora. De antecedentes pessoais destacam-se:

- Hipertensão arterial: diagnóstico com mais de 10 anos; de difícil controlo com lesão de órgão-alvo, nomeadamente cardiopatia hipertensiva e provável nefroangioesclerose hipertensiva

- Diabetes *mellitus* tipo II insulinotratada: diagnóstico com mais 20 anos, com lesão de órgão-alvo, nomeadamente retinopatia e nefropatia diabética;

- Dislipidemia;

- Insuficiência cardíaca NYHA III (classificação da *New York Heart Association*) com fração de ejeção moderadamente comprometida

- Doença coronária de um vaso, submetido a colocação de *stent* na artéria descendente anterior em 2015;

- Fibrilhação auricular paroxística;

- Portador de *pacemaker* de câmara dupla por bradicardia sinusal sintomática, com bloqueio auriculo-ventricular e bloqueio completo de ramo direito (em março de 2021);

- Doença renal crónica terminal sob hemodiálise (indução dialítica a junho de 2021);

- Portador de catéter venoso central (CVC) de longa duração na veia jugular interna direita e fístula arteriovenosa (FAV) no membro superior direito- intervencionado em abril de 2022 para superficialização de FAV;

- Demência vascular;

- Hipotireoidismo primário;

- Síndrome depressivo major.

Doente trazido pelos bombeiros ao Serviço de Urgência Central (SUC) de um hospital terciário, por dispneia e prostração com um dia de evolução, com dessaturação periférica (SpO₂ 89%) em ar ambiente e febre. Adicionalmente, apresentava dor no membro superior direito, com rubor e edema associados. Encontrava-se no 7º dia de

infecção SARS-CoV-2 (teste antigénio positivo). Foi feito estudo analítico que mostrava anemia normocítica normocrómica (10,5 g/dL), leucocitose com neutrofilia ($13,80 \times 10^9/L$ com 93,2% neutrófilos), linfopenia ($0,37 \times 10^9/L$), trombocitopenia ($138 \times 10^9/L$), parâmetros inflamatórios elevados (pcr 26,5 mg/dL e PCT 1,75 ng/mL). Na clínica de hemodiálise, na véspera da vinda à urgência, tinham já sido colhidas hemoculturas, tendo iniciado antibioterapia empírica com meropenemo e vancomicina. No hospital colhe novos sets de hemoculturas. Eram evidentes sinais inflamatórios no local de inserção do cateter de hemodiálise pelo que este foi removido, sendo colhido pús para exames microbiológicos. Foram excluídas complicações vasculares em avaliação por Cirurgia Vasculár.

Os exames bacteriológicos acabam por ser todos positivos com identificação de MRSA suscetível a vancomicina (MIC de 1 µg/mL), a cotrimoxazol, a daptomicina, a tetraciclina, e a linezolid. Foi admitido em serviço de Medicina, com diagnóstico provável de bacteriemia por MRSA com provável ponto de partida em catéter de hemodiálise jugular interno direito, infecção SARS-CoV-2 e insuficiência respiratória parcial por provável sobrecarga.

Segundo os registos, o internamento decorreu sem intercorrências, tendo ao 3º dia, e após identificação microbiológica suspenso meropenemo e mantido apenas vancomicina. Ao 5º dia de internamento, apresentando evolução favorável, tem alta com indicação para cumprir vancomicina após hemodiálise até perfazer um total de 10 dias. Durante este internamento não foram realizados doseamentos séricos de vancomicina.

Segundo registos clínicos apenas terá cumprido sete dias de vancomicina no total, não tendo sido realizadas hemoculturas nem ecocardiograma. Desde a alta, o doente apresentava-se mais prostrado, tendo iniciado quadro de edema e calor e rubor da região peri-ocular do olho esquerdo e do segundo dedo do pé direito, sem dor, quatro dias após a alta.

Regressa, assim, ao SUC seis dias após alta apresentando panoftalmite do olho esquerdo (confirmada ecograficamente), com edema periorbitário e parotídeo, e ainda artrite do segundo dedo do pé direito. Analiticamente tinha elevação dos parâmetros inflamatórios (pcr 19 mg/dL, PCT 0,81 ng/mL) com ligeira hiponatremia (128 mmol/L).

Foram colhidas amostras para exames bacteriológicos (humor aquoso e sangue). Completou estudo com tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica e maxilo-facial constatando-se sinais de celulite periorbitária com extensão à gordura retrobulbar orbitária intracónica.

Iniciou vancomicina e foi internado no Serviço de Doenças Infeciosas assumindo-se bacteriemia por provável MRSA com múltiplas focalizações, posteriormente confirmado perante identificação deste microrganismo no humor aquoso e em múltiplas hemoculturas.

Durante o internamento foi mantida terapêutica com vancomicina, decidindo-se realizar quatro injeções intravítreas deste fármaco. Por não se verificar melhoria da acuidade visual do olho esquerdo, foi decidido não injetar de novo, mantendo apenas norfloxacin tópica, além da antibioterapia sistémica.

Foram feitas hemoculturas de controlo, sendo evidente persistência da bacteriemia. Neste contexto, ao 7º dia de antibioterapia, foi decidido associar gentamicina à vancomicina. Persistindo clinicamente estável e apirético, apresentando bacteriemia persistente e aumento da MIC para a vancomicina no MRSA isolado à entrada deste internamento (nesta altura, e em isolados subsequentes, com MIC 1,5 µg/mL), decidiu-se substituir a vancomicina por daptomicina (10mg/Kg) em combinação com gentamicina (dose ajustada consoante doseamento sérico periódico) e, posteriormente, cefazolina com daptomicina (fez um total de nove dias de gentamicina). Ao fim de três dias com a nova combinação terapêutica conseguiu-se controlo de bacteriemia. Não houve suspeita de focos metastáticos adicionais, sendo o ecocardiograma transtorácico e transesofágico não sugestivos de endocardite. Admitiu-se a realização de tomografia por emissão de positrões (PET-TC), não realizada em tempo útil. Em eco-doppler cervical verificou-se espessamento da veia jugular direita, mas sem presença de trombo ou complicação da FAV no momento de realização do exame.

Ao fim de 29 dias de internamento, o doente teve alta melhorado, encontrando-se a cumprir daptomicina (no 21º dia) e cefazolina (no 14º dia) pós-hemodiálise, prevendo-se manter uma semana adicional, com vista a perfazer um total de 28 dias de antibioterapia eficaz.

Aquando da colheita dos dados do doente a 22/12/2022, segundo registos informáticos centralizados do Ministério da Saúde, o doente terá falecido aproximadamente dois meses após a alta, não tendo sido possível ter acesso à causa de morte.

Discussão

1. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)

MRSA é um dos agentes patogênicos bacterianos multirresistentes mais frequente, sendo primeiramente identificado em 1960 pouco tempo após a introdução da meticilina. O mecanismo mais importante de resistência aos antibióticos em *S. aureus* está associado aos genes *mecA* e *mecC* que codificam as *penicillin binding protein 2a* (PBP2a) e PBP2c que conferem resistência antibiótica a todos os β -lactâmicos exceto ceftarolina e ceftobiprole. O gene *mecC* encontra-se imediatamente anteriormente ao gene *blaZ* que também produz uma penicilinase. Todos estes genes estão presentes na cassete de cromossomas estafilocócicos *mec* (SCC*mec*), um elemento genético móvel da bactéria.

Inicialmente pensou-se que os genes que conferem resistência à meticilina, *mecA* e *mecC*, já existiam antes da época antibiótica, uma vez que desde o início da utilização de meticilina até ao aparecimento de resistência à mesma tivesse passado pouco tempo. Não obstante, houve um estudo em 2017 que sugeriu que o surgimento do gene *mecA* tinha advindo da pressão antibiótica utilizada nos humanos e na pecuária dado o gene *mecA1* um precursor do gene *mecA* apenas fosse verificado em animais com contacto humano próximo, e não em animais selvagens. (Rolo et al., 2017) Porém, um estudo mais recente sugere que o aparecimento do gene *mecC* e *blaZ* que se encontram ambos na SCC*mec* tipoXI deveu-se a uma coevolução do *S. aureus* na colonização de ouriços caixeiros com uma dermatofitose por *Trichophyton erinacei*. Este fungo produz dois β -lactâmicos, a penicilina G e o ácido 6-(5-hidroxi-n-valeramido)penicilânico, e as penicilinas produzidas pelos genes *mecC* e *blaZ* diminuem a suscetibilidade aos antibióticos produzidos por *T.erinacei*. Ao avaliar diferentes linhagens de *mecC*-MRSA verificou-se que algumas linhagens tinham precisamente a SCC*mec* tipo XI inalterada o que suporta a hipótese de ter havido transmissão vertical desta cassete e outras tinham variações de SCC*mec* tipoXI, corroborando este último achado com a hipótese de haver recombinação homóloga com genes provenientes de transmissão horizontal. Após análise filogenética das linhagens de *mecC*-MRSA inferiu-se que SCC*mec* tipo XI terá sido originada nos anos 1800 muito tempo antes do uso generalizado da penicilina G que ocorreu somente em 1940. (Larsen et al., 2022)

Para além da resistência à metilina, *S. aureus* também pode ser resistente à vancomicina, o antibiótico que atualmente é considerado o *gold-standard* para o tratamento de infeções por MRSA. Atualmente pensa-se que haja três mecanismos responsáveis por esta resistência, nomeadamente, a modificação da parede celular da bactéria, a aquisição do gene *vanA* que se crê ser proveniente de transmissão horizontal de *Enterococcus spp.*, e o fenómeno de aumento gradual da MIC de vancomicina, devido à utilização prolongada do fármaco em doses subterapêuticas que leva à origem de heterorresistência onde ocorrem múltiplas mutações. A resistência de *S. aureus* à vancomicina pode-se apresentar de duas formas, como resistência intermédia, VISA, ou como resistência completa, VRSA.

O primeiro VISA a ser identificado foi isolado no Japão em 1997, sendo que em Portugal apenas em 2006 se fez isolamento deste. O fenótipo destas estirpes surge da aquisição de mutações durante a terapêutica antibiótica que provocam o aumento da espessura da parede celular. Quando são colocadas em cultura estirpes heterogéneas de VISA (hVISA) aquilo que se verifica é que fenotipicamente a maioria da população é sensível a vancomicina, porém há subpopulações na ordem de $1/10^5$ ou $1/10^6$ células que crescem na presença de concentrações de vancomicina maiores ou iguais a $4 \mu\text{g/mL}$ com resistência intermédia e que fazem com que haja falhas no tratamento com vancomicina. Postula-se que a existência de estirpes hVISA preceda o desenvolvimento de estirpes VISA.

As estirpes VRSA têm como principal mecanismo de resistência a aquisição do gene *vanA* e são isoladas principalmente em feridas de pé diabético infetadas quer por *Enterococcus spp.* resistentes a vancomicina quer por *S. aureus*. VRSA foi primeiramente isolado em 2002 nos Estados Unidos da América e o seu isolamento tem sido extremamente raro possivelmente devido ao custo que a aquisição da resistência à vancomicina tem para o *fitness* da bactéria. (Lam & Stokes, 2023; Lee et al., 2018; Silva, Monteiro, et al., 2022) Em Portugal até à data, apenas se isolou VRSA portador do gene *vanA* uma vez em maio de 2013 no CHULN-HSM. Este isolamento foi feito a partir da colheita de pús de uma ferida de pé diabético de uma mulher com antecedentes pessoais de diabetes *mellitus*, doença renal crónica com necessidade de hemodiálise e

doença arterial periférica, onde também se isolou *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina. (Friães et al., 2015)

Tal como já foi abordado na introdução, é sabido que *S. aureus* tem uma grande diversidade de fatores de virulência. A presença ou ausência dos fatores de virulência varia entre as diferentes estirpes refletindo-se nos diferentes tipos de infeções que podem causar.

Relativamente ao caso apresentado, podemos propor que os principais mecanismos de virulência verificados foram a capacidade de *S. aureus* aderir e formar biofilme em material abiótico, nomeadamente no CVC, a capacidade de aderir à superfície endotelial e a plaquetas promovendo a formação de infeções metastáticas, assim como a formação de pequenas colónias variantes (SCVs). Não houve manifestações associadas a produção de toxinas, dado provavelmente esta estirpe de MRSA ser associada ao contexto hospitalar (HA-MRSA) que ao invés de MRSA associado à comunidade (CA-MRSA) expressa uma modulina fenol-solúvel cujo mRNA diminui a expressão do sistema do gene regulador acessório (*Agr*). O gene *Agr* está muito ativo em CA-MRSA fazendo com que sejam produzidas diversas toxinas. Crê-se que a alta virulência seja prejudicial para *S. aureus* na bacteremia, pelo que muitos isolamentos de *S. aureus* de infeções sanguíneas têm mutações inativadoras de *Agr*.(Lee et al., 2018)

O biofilme é formado por um conjunto de comunidades microbiológicas que aderem a superfícies biológicas e abióticas através de substâncias extra-poliméricas (EPS) produzidas pelos microrganismos. As EPS consistem na junção de ácidos nucleicos, proteínas e sacarídeos que auxiliam a adesão das colónias a substratos. (Lakshmi et al., 2020)

A formação de biofilme em *S. aureus* está sob controlo de enzimas codificadas pelos genes *ica*, pelo regulador acessório estafilocócico (*sarA*) e por *sigB*. A partir do momento que o biofilme é formado, é desenvolvida uma grande heterogeneidade a nível molecular, sendo que 60% das células adquirem fenótipos variantes. Estas células com fenótipos variantes formam SCVs com células dormentes, crescimento lento, fase de latência prolongada, sem pigmento, não hemolíticas e resistentes aos antibióticos.

Estas células variantes parecem estar associadas ao ambiente do biofilme e possivelmente representam uma alteração hereditária estável ou um tipo de colónia transitória.

Quando o biofilme atinge um certo nível de crescimento, a camada mais externa de microrganismos dissocia-se do biofilme podendo colonizar outras superfícies. Embora as SCVs também sejam detetadas na população que se dissocia do biofilme e que se encontra dispersa, a maioria permanece presa à superfície.

As SCVs isoladas em biofilmes de MRSA mostraram MIC para oxacilina seis a oito vezes superior do que o fenótipo de MRSA original. Consequentemente a MIC de biofilmes também aumenta com o aumento de prevalência de SCVs. (Mirani et al., 2015)

Relativamente à infeção metastática, esta é definida como uma infeção secundária, profunda ou distante do foco primário de infeção, tendo como fatores de risco para a sua ocorrência no caso do doente apresentado, a presença de *pacemaker*, o facto de estar a realizar hemodiálise, a bacteriemia persistente após instituição de terapêutica antibiótica eficaz, e a bacteriemia por MRSA. Os principais locais de metastização durante bacteriemia por *S. aureus* são a endoftalmite principalmente endoftalmite endógena, como se verificou no doente apresentado, a artrite séptica, a endocardite tendo este doente risco acrescido por possuir *pacemaker*, o tromboembolismo pulmonar séptico, a osteomielite vertebral e o abscesso do psoas-ilíaco, pelo que está recomendado a realização de TC ou Ressonância Magnética (RMN) em doentes com bacteriemia por *S. aureus* e com dorsalgia de novo ou com intensificação recente. (Horino & Hori, 2020)

2. Epidemiologia de MRSA

A bacteriemia por *Staphylococcus aureus* permanece como uma causa frequente de infeção da corrente sanguínea. Com uma incidência anual na população em geral de 50 casos/100 000 habitantes, a taxa de mortalidade varia entre 20% e 30% em países desenvolvidos independentemente de instituição de terapêutica antibiótica eficaz e medidas de controlo de foco. (Lam & Stokes, 2023) Segundo o relatório anual de 2021 do *European Centre for Disease Prevention and Control Antimicrobial Resistance in the*

EU/EEA (EARS-Net) a taxa de incidência média europeia de MRSA foi de 15,8% sendo a taxa de incidência de MRSA em Portugal no mesmo período de 25,1%. Apesar de se verificar uma maior incidência de MRSA em Portugal relativamente à média europeia, pode-se inferir que desde 2011 se tem verificado uma diminuição paulatina da incidência de MRSA em Portugal. (Gráfico 1) (ECDC, n.d.; ECDC- Surveillance Atlas of Infectious Disease – MRSA, n.d.)

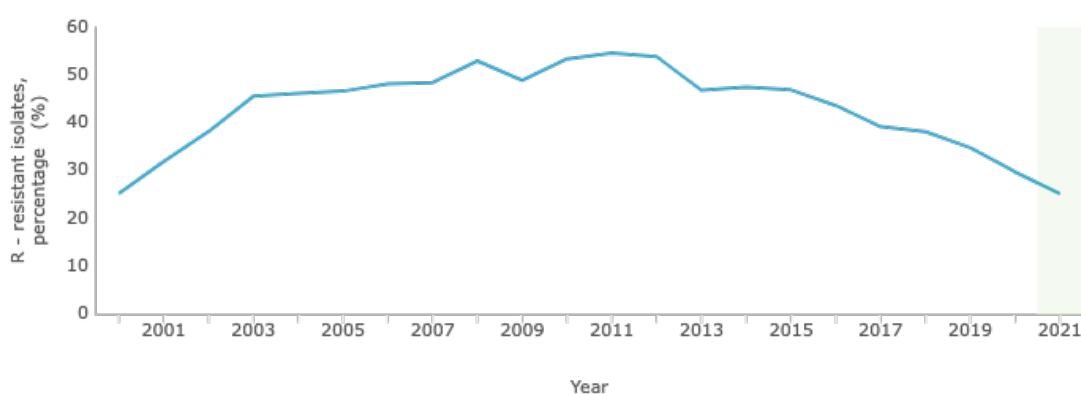


Gráfico 1- Taxa de incidência de MRSA em Portugal desde 2000 até 2021. In ECDC Surveillance Atlas of Infectious Disease – MRSA. Isolamentos realizados a partir de hemoculturas e de culturas de líquido cefalo-raquidiano.

Apesar do decréscimo da incidência de bacteriemia por MRSA, na última década, esta continua a estar frequentemente associada a desfechos mais negativos quando comparado com MSSA. (Hassoun et al., 2017)

Aquando do aparecimento de MRSA, as infeções por este agente estavam predominantemente associadas ao contexto hospitalar, há-MRSA. No entanto, no final dos anos 90 começaram a surgir infeções por MRSA na comunidade em doentes sem contacto recente com os cuidados de saúde, CA-MRSA. Mais recentemente têm sido isoladas múltiplas estirpes de MRSA associadas à pecuária (LA-MRSA) em humanos com contacto próximo com animais independentemente de serem domésticos ou gado. Atualmente LA-MRSA é considerado o maior reservatório de MRSA situado fora do contexto hospitalar. Todas estas estirpes fazem parte de linhagens genéticas diferentes, as estirpes de HA-MRSA em geral são mais resistentes a diferentes classes antibióticas

e têm *SCCmec* maiores do que CA-MRSA, já este último tem maior expressão de fatores de virulência. Não obstante, em Portugal a estirpe dominante de HA-MRSA é EMRSA-15 que contém um *SCCmec* de tipo IV com menores dimensões e geralmente é sensível a vancomicina, daptomicina, linezolide, tetraciclina e cotrimoxazol. (Mendes Pedro et al., 2020; Silva, Monteiro, et al., 2022)

De um ponto de vista global, presentemente, tem havido um aumento de infeções nosocomiais causadas por estirpes de CA-MRSA. Já o HA-MRSA tem sido responsável por infeções adquiridas na comunidade, assim como LA-MRSA tem sido identificado quer como colonizador de humanos saudáveis, quer em infeções em humanos. Esta mudança na epidemiologia do MRSA tem gerado grande preocupação pois torna difícil a definição de um limite na transição entre estirpes hospitalares, comunitárias e associadas aos animais.

Tipicamente numa dada área geográfica há estirpes predominantes que após alcançarem um pico de dominância, tendem a diminuir a sua incidência e acabam por desaparecer e serem substituídas por novas estirpes. Em Portugal verifica-se que a maioria das infeções causadas por MRSA estão associadas aos cuidados hospitalares, mantendo-se a prevalência de CA-MRSA baixa quando comparada com outros países da Europa e sobretudo quando comparada com os Estados Unidos da América. Desde 2005 que a estirpe mais prevalente de MRSA em Portugal é EMRSA-15 que contém o tipo de sequência (ST) 22 e a *SCCmec* IV (ST22-IV), embora em 2013 se pensasse que esta estirpe seria substituída pela segunda estirpe mais frequente, Nova Iorque/Japão (ST5-II), a verdade é que até aos dias de hoje a prevalência se tem mantido inalterada. Acredita-se que o facto de ter uma *SCCmec* mais pequena faça com que tenha menor custo para o *fitness* da bactéria, levando à sua perpetuação. (Silva, Monteiro, et al., 2022)

Num estudo realizado às águas residuais do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, entre outubro de 2019 e março de 2020, foram colhidas amostras das águas residuais dos hospitais deste centro hospitalar para estudo do perfil de resistência das estirpes de MRSA isoladas. Com este estudo pôde-se concluir, que EMRSA-15 continua a ser a bactéria mais prevalente em Portugal. Todos os 28 isolados de MRSA eram resistentes à ciprofloxacina. Nos isolados os principais genes que conferem resistência a antibióticos encontrados foram:

- *blaZ* que confere resistência à penicilina, em 78,5% dos isolados;
- *mecA* que confere resistência à meticilina, em 78,5% dos isolados;
- *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia, aph(3')-IIIa* que conferem resistência aos aminoglicosídeos, em 46,4% isolados;
- *ermA, ermB, ermC* que conferem resistência a macrólidos, lincosamidas e estreptogramina B presentes em 78,5%;
- *tetL, tetM* que conferem resistência a tetraciclina, presentes em 21,4%;
- *dfrA, dfrG* que conferem resistência a trimetropim/sulfamexazol, presentes em 10,7%;
- *cat_{pC221}* que confere resistência a cloranfenicol, presente em 7,1%.

Assumindo-se assim bom perfil de sensibilidade a vancomicina, daptomicina, oxazolidinonas, tetraciclina e cotrimoxazol. (Silva, Ribeiro, et al., 2022)

3. Bacteriemia por MRSA

Bacteriemia corresponde a uma infecção da corrente sanguínea, que a partir do foco primário, tem o risco de poder disseminar para múltiplos locais diferentes. Tal aconteceu com o doente apresentado no caso clínico, em que o foco inicial mais provável terá sido o catéter de hemodiálise de longa duração e que, posteriormente, disseminou gerando uma panoftalmite do olho esquerdo e uma artrite séptica do segundo dedo do pé direito.

A incidência de bacteriemia em doentes hemodialisados é muito superior à incidência na população em geral, sendo por isso um fator de risco para aquisição deste tipo de infecção. Caso a hemodiálise seja realizada através de um CVC de longa duração, ou tenha havido manipulação de qualquer acesso venoso nos últimos 6 meses, o risco de bacteriemia aumenta. Todos estes fatores foram verificados no caso do doente apresentado. (Lata et al., 2016)

Consoante a sua apresentação, a bacteriemia por MRSA pode ser considerada complicada ou não complicada. Para se considerar uma bacteriemia por MRSA complicada pelo menos um dos seguintes fatores terá de estar presente,

nomeadamente, a presença de material protésico endovascular que no caso deste doente seria de considerar o catéter de hemodiálise, a FAV e o *pacemaker*; persistência de bacteriemia que dependendo da literatura pode ser considerada como sendo persistente se durar mais do que dois a sete dias (Lata et al., 2016; Parsons et al., 2023) após instituição de terapêutica antibiótica eficaz, o que também se verificou neste doente; falta de resposta clínica ou apresentação de apirexia ao fim de três dias; impossibilidade de controlo de foco; presença de metastização da infeção, o que também foi verificado no doente em questão; ou diagnóstico de endocardite. (Lam & Stokes, 2023)

O fator mais preponderante para que a bacteriemia seja complicada é a persistência da mesma. Existem fatores de risco do hospedeiro e fatores de risco bacteriológicos que estão mais frequentemente associados a bacteriemia persistente. No que diz respeito aos fatores de risco do hospedeiro, o diagnóstico de certas doenças como diabetes *mellitus*, sobretudo com mau controlo metabólico, doença renal crónica, infeção óssea, articular ou endovascular têm risco acrescido de perpetuação da bacteriemia no tempo. Ademais, caso o doente seja portador de catéter intravascular ou de próteses cardiovasculares terá risco aumentado de persistência da bacteriemia. Para além disso, aquando a apresentação do doente nos cuidados de saúde o atraso no controlo de foco infeccioso, assim como a presença de focos metastáticos de infeção aumentam a probabilidade de se desenvolver bacteriemia persistente. Relativamente aos fatores de risco bacteriológicos, no caso de MRSA, a presença de um *SCCmec* de maiores dimensões, tal como a existência de *hVISA*, ou de MIC para vancomicina mais elevada estão relacionadas com o aumento da duração da bacteriemia. Outras características inerentes ao MRSA que aumentam o risco de bacteriemia persistente são a maior capacidade de se ligar ao fibrinogénio e à fibronectina, a supressão do gene *Agr* que faz com que haja redução da produção de leucocidinas citotóxicas e com que haja maior produção de adesinas que promovem a adesão e invasão das células endoteliais, promovendo aumento da tolerância aos antibióticos como a vancomicina. (Parsons et al., 2023)

4. Diagnóstico e Abordagem à Bacteriemia por MRSA

A maioria das bacteriemias ocorre no contexto de presença de catéter endovascular, ou secundariamente a uma infecção localizada, sendo raros os casos de bacteriemia primária. Neste contexto, a primeira coisa a realizar para o diagnóstico de bacteriemia são pelo menos três sets de hemoculturas colhidas de veias periféricas em locais diferentes e se possível com mais de 30 min de intervalo entre cada colheita, idealmente antes de iniciar a antibioterapia. (Habib et al., 2015) No caso deste doente, como realizava hemodiálise, e as hemoculturas provenientes de circuitos de diálise são mais sensíveis e específicas para o isolamento do agente causador de bacteriemia, a colheita preferivelmente deve ser feita após ciclo de hemodiálise. (Suzuki et al., 2016)

Segundo as recomendações espanholas sobre bacteriemia por *S. aureus* quando as hemoculturas são positivas, a comunicação daquilo que se consegue observar no exame direto com a coloração de Gram tem um grande impacto na terapêutica antibiótica empírica. É referido também que a aplicação de técnicas laboratoriais mais recentes pode dar resultados em apenas algumas horas com boa sensibilidade e especificidade, ao contrário das atuais técnicas de referência como a cultura, e TSA por microdiluição, E-teste ou método de Kirby-Bauer. A fim de distinguir *S. aureus* de outros cocos gram-positivos e de *Staphylococcus* coagulase-negativos o *Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation – Time Of Flight Mass Spectrometry* (MALDI-TOF MS) tem demonstrado bons resultados e é recomendado para a obtenção de um diagnóstico microbiológico mais célere, sobretudo em conjunto com técnicas de *polymerase chain reaction* (PCR) para determinação da suscetibilidade genotípica à meticilina. (Gudiol et al., 2015) Outra alternativa à utilização de PCR é a utilização de um tipo de teste imunocromatográfico, como o teste de aglutinação de latex, que utiliza um anticorpo monoclonal contra PBP2a, permitindo distinguir MSSA de MRSA. (Hassoun et al., 2017)

Lam et al. fez a proposta de uma sequência na abordagem de bacteriemia por *S. aureus*. No fluxograma proposto, após confirmação de bacteriemia por *S. aureus*, deve-se iniciar terapêutica empírica até haver resultado do TSA. Posteriormente à confirmação da bacteriemia deve-se fazer uma história clínica e exame objetivo exaustivos, perceber se o doente tem algum tipo de material protésico, se realizou procedimentos cirúrgicos num passado recente, se tem algum tipo de dor

musculoesquelética de novo ou com agravamento recente. A nível do exame objetivo, deve-se procurar o foco primário de infeção, ver se há sinais clínicos de endocardite ou outras complicações metastáticas. Para prosseguir a investigação do foco primário da infeção, assim como para avaliar a progressão da doença e possíveis complicações, é necessário repetir colheita de hemoculturas a cada 48h a 72h até que sejam estéreis. Também é fundamental controlar focos abordáveis, particularmente, drenagem de abscessos, remoção de acessos vasculares ou de material protésico, e lavagem articular. Para além do anteriormente referido, deve-se realizar estudo ecocardiográfico para exclusão de sinais ecográficos de endocardite. O ecocardiograma transesofágico deve ser realizado perante um estudo transtorácico negativo e elevada suspeição diagnóstica, ou nos doentes que tenham *devices* intracardíacos. Poder-se-á recorrer a outros exames de imagem como radiografia, TC, RMN e PET-TC para caracterização dos potenciais focos de infeção. A abordagem multidisciplinar incluindo a especialidade de Infeciologia é considerada um fator imprescindível para que haja melhor prognóstico e redução da mortalidade. Adicionalmente, alguns autores recomendam em adição ao estudo de endocardite, a investigação dos vários acessos vasculares por eco-doppler, angioTC/RMN ou PET-TC, tendo em consideração a angio-invasibilidade do *S. aureus* e dado a tromboflebite séptica se comportar de modo semelhante à endocardite. Após obtenção dos resultados bacteriológicos, a antibioterapia deve ser dirigida ao TSA, considerando também a presença de complicações metastáticas ou de material protésico. Se a infeção evoluir com bacteriemia complicada deve-se intensificar a investigação de focalizações secundárias. A PET-TC é uma ferramenta especialmente útil na investigação de focos ocultos.(Lam & Stokes, 2023)

A PET-TC com ¹⁸F-Fluorodesoxiglicose (¹⁸F-FDG PET-TC) é utilizada na deteção da infeção através da identificação do aumento do metabolismo glicolítico em neutrófilos, linfócitos e macrófagos ativados, permitindo a identificação de locais previamente não identificados. As recomendações da sociedade europeia de cardiologia (ESC) para a abordagem de endocardite mencionam as vantagens da utilização de ¹⁸F-FDG PET-CT para deteção de êmbolos endovenosos e de focos de metastização.(Habib et al., 2015)

A PET-TC é mais sensível na identificação de focos numa fase inicial da infeção, uma vez que os antibióticos podem reduzir o *intake* da ¹⁸F-FDG. De uma maneira geral os

primeiros sete a 14 dias parece ser o período ideal para a realização deste exame, podendo ser realizado posteriormente nos casos em que a há falência terapêutica ou maior preocupação clínica. (Goodman et al., 2023)

Por outro lado, um estudo de coorte com 299 doentes com bacteriemia por *S. aureus*, num centro em Israel, defende que a PET-TC deverá ser realizada em todos os doentes com bacteriemia por *S. aureus* independentemente de ser ou não complicada. Neste estudo 150 doentes foram incluídos no grupo de controlo e não realizaram PET-TC e 149 doentes foram incluídos no grupo em estudo tendo realizado PET-TC. Nos seus resultados, demonstraram que a mortalidade a 90 dias era inferior (13,9%) naqueles que faziam PET-TC face àqueles que não a tinham feito (28,5%), uma vez que os doentes tinham uma melhor gestão do tratamento sendo submetidos a um maior número de procedimentos de controlo de foco.(Ghanem-Zoubi et al., 2021)

Efetivamente, no caso clínico apresentado, a investigação inicial de focos secundários de infeção no primeiro internamento foi deficitária, não tendo sequer sido realizado investigação de endocardite em doente com *device* intracardíaco. De facto, a única abordagem de controlo de foco realizada foi a remoção do catéter de hemodiálise.

O ecocardiograma transtorácico e transesofágico acabou por ser realizado no segundo internamento, não tendo sido sugestivo de endocardite, apesar de persistir com diagnóstico possível (pelos critérios de Duke), em doente com *pacemaker* e já várias semanas de antibiótico. Fez ainda eco-doppler dos vasos do pescoço e a PET-TC foi considerada, acabando por não ter sido realizada em tempo útil.

5. Terapêutica

A administração de terapêutica antibiótica eficaz rapidamente célere é fundamental para garantir o melhor prognóstico possível, principalmente perante um quadro de sépsis ou de choque séptico.(Gudiol et al., 2015)

Por definição, e como explicado anteriormente, o MRSA é intrinsecamente resistente a todos os β -lactâmicos, com exceção das cefalosporinas de 5ª geração, por aquisição de uma cassette de resistência que pode incluir genes adicionais de resistência

a outros antibióticos. Tal não é frequente em Portugal, sendo as estirpes habitualmente identificadas transversalmente pelo menos suscetíveis à vancomicina, daptomicina, cotrimoxazole e linezolid.(Mendes Pedro et al., 2020)

No entanto, mesmo em estirpes com MIC abaixo do limiar da resistência, a tolerância aos antibióticos pode justificar a falência terapêutica em alguns doentes. Enquanto a resistência normalmente envolve um mecanismo como modificação do alvo terapêutico, produção de bombas de efluxo, ou clivagem e desativação do antibiótico, e varia consoante o tipo de antibiótico em questão, a tolerância aos antibióticos está relacionada com um crescimento mais lento, diminuição da atividade metabólica e/ou alteração das condições da atividade do antibiótico.(Parsons et al., 2023) No caso do MRSA, tal é uma preocupação especialmente grande com a vancomicina.

As classes de antimicrobianos com atividade antiMRSA estão descritas na Tabela 1 (organizadas segundo local de ação) : (Lee et al., 2018)

Tabela 1 - Antimicrobianos com atividade anti-MRSA organizados segundo local de ação

Antibióticos com Ação Contra MRSA			
Local de Ação	Classe de Antimicrobianos	Exemplos de Antibióticos	Disponibilidade em Portugal
Parede celular	β-lactâmicos	Ceftarolina	Disponível
		Ceftobiprole	Não disponível
	Glicopéptidos	Vancomicina	Disponível
		Teicoplanina	Não disponível
	Análogo do ácido fosfónico	Fosfomicina	Disponível
Parede celular e Membrana celular	Lipoglicopéptidos	Telavancina	Não disponíveis
		Dalbavancina	
		Oritavancina	
Membrana celular	Lipopéptidos	Daptomicina	Disponível
Síntese de DNA	Rifamicinas	Rifampicina	Disponível
Inibição do supercoiling do DNA	Fluoroquinolonas	Levofloxacina	Disponível
		Ciprofloxacina	Disponível

Síntese proteica: Subunidade 50S do ribossoma	Lincosamidas	Clindamicina	Disponível
	Oxazolidinonas	Linezolide	Disponível
		Tedizolide	Não disponível
Síntese proteica: Subunidade 30S do ribossoma	Tetraciclinas	Doxiciclina	Disponível
	Glicilciclinas	Tigeciclina	Disponível
		Eravaciclina	Não disponível
	Aminoglicosídeos	Amicacina	Disponível
		Gentamicina	Disponível
Síntese de folatos	Sulfonamidas	Sulfametoxazol	Disponível
	Diaminopirimidinas	Trimetropim	Disponível

Cefalosporinas de 5ª geração

As cefalosporinas são antibióticos β -lactâmicos, que têm uma atividade bactericida. O seu mecanismo de ação promove a inibição da produção da parede celular das bactérias, ao inibir a síntese de peptidoglicanos. As cefalosporinas de 5ª geração são cefalosporinas anti-MRSA, que têm modificações estruturais que permitem a ligação e inativação das PBPs expressas por MRSA, potenciando o seu efeito bactericida.

Quer a ceftarolina, quer o ceftobiprole são metabolitos ativos de pró-fármacos, ceftarolina fosamil e ceftobiprole medocaril respetivamente, e necessitam de administração endovenosa. As cefalosporinas têm sobretudo excreção renal pelo que em casos de alteração da função renal a dose tem de ser ajustada. (MacDougall, 2018a)

A ceftarolina foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2010 e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2012 para o tratamento de infeções da pele e tecido celular subcutâneo, assim como para pneumonia adquirida na comunidade. No entanto, tem sido usada em *off-label* como terapêutica de resgate em combinação com outros antibióticos em infeções por MRSA refratárias a vancomicina e/ou a daptomicina. *Abate G. et al.* fez uma revisão de séries de casos e de estudos

retrospectivos, com inclusão de 177 doentes, relativamente à utilização *off-label* de ceftarolina em bacteriemias por MRSA complicadas, isoladamente ou em combinação, após falência da vancomicina ou daptomicina, e verificou que com a ceftarolina houve uma taxa de sucesso de 80,2%. Recentemente foram identificados estirpes com mutações no gene *mecA*. Nestas, quando surgiu a alteração de um aminoácido no domínio não-ligando de PBP2a verificou-se um aumento ligeiro da MIC para ceftarolina, enquanto a alteração de um aminoácido no domínio ligando da PBP2a leva a uma MIC substancialmente superior. Este fármaco tem sido globalmente seguro, estando reportados casos de hipersensibilidade, anafilaxia, eosinofilia, infeção por *C. difficile*, agranulocitose e leucopenia. (Abate et al., 2022; Mahjabeen et al., 2022)

O ceftobiprole tem uma atividade semelhante à ceftarolina contra organismos gram-positivo. Atualmente este fármaco encontra-se ainda em processo de aprovação pela EMA e pela FDA, pelo que não está ainda disponível em Portugal. No entanto os resultados dos ensaios clínicos têm sido promissores. (Holland et al., 2022; Mahmoud et al., 2020) Aparentemente é um fármaco seguro, apesar de existirem casos de mielotoxicidade e disgeusia. (Lee et al., 2018)

Glicopéptidos

Os glicopéptidos são ativos contra a maioria das bactérias gram-positivo incluindo MRSA. Em Portugal, o EMRSA-15 é habitualmente suscetível a vancomicina. (Mendes Pedro et al., 2020; Silva, Ribeiro, et al., 2022)

Os glicopéptidos têm como mecanismo de ação a inibição da síntese da parede celular das bactérias, ao se ligarem ao terminal D-alanil-D-alanina das unidades precursoras da parede celular. Nesta classe existem dois antibióticos, a vancomicina e a teicoplanina, ambos com estruturas químicas, mecanismo e espectro de ação semelhantes. Devido ao seu tamanho molecular aumentado os glicopéptidos não conseguem penetrar a membrana da bactéria. Tal como abordado anteriormente, a resistência à vancomicina e teicoplanina pode-se dever à presença do gene *vanA* que leva a uma alteração do alvo terapêutico do terminal D-alanil-D-alanina que tem grande afinidade de ligação a estes fármacos, para D-alanil-D-lactato ou D-alanil-D-serina que tem menor afinidade.

Todos os glicopéptidos são mal absorvidos quando administrados por via oral, pelo que para o tratamento de bacteriemia, a sua administração tem de ser feita por via endovenosa, podendo no caso da teicoplanina ser feita por via intramuscular. Quer a vancomicina quer a teicoplanina têm penetração variável nos tecidos. (MacDougall, 2018b; Suarez et al., 2021)

A excreção dos glicopéptidos é renal, com necessidade de ajuste à função renal, idealmente segundo doseamento. De facto, na ausência de tratamento farmacocinético é frequente a persistência de níveis infra-terapêuticos, com compromisso da eficácia, ou supra-terapêuticos, com aumento da toxicidade. Por outro lado, a obtenção de níveis terapêuticos pode não ser imediata, mesmo apesar da dose de carga agudas. (Lee et al., 2018) Em doentes a realizar hemodiálise, como no caso apresentado, a vancomicina pode ser administrada em posologia pós-diálise. (Suzuki et al., 2016)

Os principais efeitos adversos da vancomicina, dose dependentes, são nefrotoxicidade, reações de hipersensibilidade e ototoxicidade. A teicoplanina tem um perfil de segurança superior à vancomicina estando associada a menor nefrotoxicidade.

Lipopéptidos

A daptomicina é o único fármaco desta classe, um antibiótico bactericida com atividade poricida em bactérias gram-positivo, podendo ser ativa em estirpes resistentes à vancomicina. O seu mecanismo de ação deve-se à capacidade de se inserir na membrana celular da bactéria, graças à afinidade pela composição aniónica dos fosfolípidos das membranas celulares levando a que haja interrupção da divisão celular e da síntese de peptidoglicanos. Com a formação de poros há fuga de iões e alterações estruturais fatais para as bactérias.

Este fármaco necessita de ser administrado por via parentérica, não podendo ser administrado por via intramuscular devido à miotoxicidade. Cerca de 80% da sua excreção é renal, devendo ser feito o ajuste à função renal. Assim, e como no doente apresentado, a posologia pós-diálise pode ser utilizada.

Sendo globalmente segura, a daptomicina é miotóxica, sendo relativamente frequente a elevação da creatinina cinase, já tendo sido reportados casos de rabdomiólise. (Jones et al., 2021; MacDougall, 2018b)

A resistência à daptomicina ocorre devido a transferência horizontal de plasmídeos contendo genes como *MprF*, *ClpP*, *RpoC*, *DltB*, entre outros que levam a alterações nos fosfolípidos que compõem as membranas celulares, aumentam a espessura da membrana e levam a um aumento da carga positiva na superfície celular. (Mahjabeen et al., 2022) Relativamente à estirpe dominante em Portugal, EMRSA-15, esta costuma ser suscetível à daptomicina. (Mendes Pedro et al., 2020; Silva, Ribeiro, et al., 2022)

Numa revisão sistemática realizada por *Samura et al.*, que comparou a segurança e eficácia da daptomicina *versus* vancomicina no tratamento de bacteriemia por MRSA com MIC para vancomicina $>1\mu\text{g/mL}$, foram utilizados sete estudos, sendo dois ensaios randomizados controlados prospetivos e os restantes cinco retrospectivos. Nesta revisão, verificou-se que a daptomicina se associava a maior sucesso terapêutico e menor mortalidade comparativamente com a vancomicina em casos de foco primário de bacteriemia de risco intermédio (como infeção osteoarticular), e risco alto (como endocardite), não se tendo verificado o mesmo para focos de baixo risco (como catéteres endovenosos removíveis). (Samura et al., 2022)

Lipoglicopéptidos

Os lipoglicopéptidos correspondem a uma nova geração congénere dos glicopéptidos, que para além da atividade antimicrobiana semelhante aos glicopéptidos, têm a capacidade de dimerizar e ancorar as suas porções lipídicas na parede celular bacteriana aumentando a afinidade ao alvo terapêutico D-alanil-D-alanina, sendo também capazes de causar a disrupção da membrana celular da bactéria.

Nesta classe estão incluídos a telavancina, a dalbavancina e a oritavancina, todos com ação contra MRSA. A oritavancina, particularmente, tem uma atividade mais extensa contra MRSA e *S. aureus* com resistência codificada por *vanA*, *vanB* e *vanC* que os restantes. São fármacos recentes, não disponíveis em Portugal.

Relativamente a toxicidade, a telavancina parece ter maior risco de nefrotoxicidade do que a vancomicina, pode provocar aumento do intervalo QT e está contraindicada durante a gravidez. (Lee et al., 2018; MacDougall, 2018b)

Numa revisão sistemática realizada por *Jame et al.*, a telavancina mostrou uma atividade superior à vancomicina no tratamento de bacteriemia por MRSA, no entanto com maior toxicidade. Já a dalbavancina e a oritavancina tiveram eficácia semelhante à vancomicina em doentes com bacteriemia, porém com significativamente menos efeitos adversos. (Jame et al., 2021)

Fluoroquinolonas

As fluoroquinolonas têm como alvo terapêutico as enzimas DNA girase e DNA topoisomerase IV. Ao impedir a ação destas, impede o *super-coiling* das cadeias de DNA durante a replicação, impedindo a segregação dos cromossomas e consequentemente a síntese de DNA. A levofloxacina e a ciprofloxacina são dois antibióticos desta classe, sendo a levofloxacina mais ativa contra microrganismos gram-positivo. A resistência às fluoroquinolonas ocorre frequentemente em *S. aureus* e pode desenvolver-se, através de mutações nos genes que codificam as enzimas onde atuam ou por transporte ativo do fármaco para fora da bactéria. Mais raramente, pode ocorrer resistência mediada por plasmídeo, através de proteínas que protegem a DNA topoisomerase do efeito da quinolona. Os principais efeitos adversos das fluoroquinolonas estão associados a náuseas, vômitos, diarreia, cefaleias, tonturas, artralgias, e rotura do tendão de aquiles (MacDougall, 2018d)

No contexto da epidemiologia portuguesa, o EMRSA-15 é frequentemente resistente a fluoroquinolonas, pelo que não são utilizadas sem conhecimento do TSA. (Silva, Ribeiro, et al., 2022)

Rifamicinas

As rifamicinas são antibióticos macrocíclicos. A Rifampicina é o paradigma desta classe. Consegue inibir a síntese de RNA ao ligar-se à subunidade β da RNA-polimerase

dependente de DNA. Assim, inibe o crescimento da maior parte das bactérias gram-positivas.

A rifampicina tem boa biodisponibilidade após administração por via oral e tem melhor penetração nos tecidos, células e biofilme do que β -lactâmicos e glicopéptidos. Sendo classicamente um dos fármacos de primeira linha para a tuberculose, no caso do tratamento de infecções estafilocócicas, é especialmente útil e estudado em terapêutica de combinação em doentes com *devices* ou material protésico, precisamente graças à sua capacidade de penetração no biofilme. (Zimmerli & Sendi, 2019)

A resistência à rifampicina surge graças à alteração do alvo terapêutico, tendo, no entanto, sido demonstrada que a indução e mutação de bombas de efluxo pode também estar relacionada. A rifampicina tem metabolização hepática e excreção maioritariamente gastrointestinal, estando implicada em múltiplas interações medicamentosas, e sendo a hepatite tóxica e a coloração alaranjada dos fluídos corporais, os principais efeitos adversos. (Gumbo, 2018; Thwaites et al., 2018)

Lincosamidas

A clindamicina liga-se exclusivamente à subunidade 50S do ribossoma, inibindo a síntese de proteínas. O MSSA é mais frequentemente suscetível do que o MRSA. Relativamente aos mecanismos de resistência, estes estão relacionados com a metilação do ribossoma havendo resistência cruzada com macrólidos. A clindamicina tem sido especialmente usada em combinação com outros fármacos anti-estafilocócicos no tratamento de infecções da pele e tecidos moles ou por estirpes produtoras de toxinas. Ao atuar no ribossoma e sobre a síntese proteica, impede assim a produção de toxinas, fundamental para um melhor prognóstico deste tipo de infecções.

Relativamente a efeitos adversos está principalmente associada a diarreia, tendo risco elevado de provocar diarreia por *Clostridioides difficile*. (MacDougall, 2018c)

Oxazolidinonas

As oxazolidinonas são uma classe de inibidores da síntese proteica sintéticos com atividade contra gram-positivos. O linezolid é o fármaco originário desta classe. É

bacteriostático em *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus* spp., mas bactericida em *Streptococcus* spp.. Atua inibindo a síntese proteica por ligação à subunidade 50S do ribossoma, impedindo a formação do complexo ribossomal. Assim, as oxazolidinonas são ativas contra estirpes multirresistentes de *S. aureus*, incluindo MRSA, VISA e VRSA. Em Portugal, o EMRSA-15 é suscetível às oxazolidinonas.(Silva, Ribeiro, et al., 2022) O principal mecanismo de resistência são mutações pontuais no rRNA 23S ou por uma metiltransferase.

O linezolid e o tedizolide são bem absorvidos quando administrados por via oral, tendo boa biodisponibilidade. Apesar de a excreção do linezolid ser predominantemente renal, não é necessário fazer ajuste posológico. Já o tedizolide tem excreção maioritariamente gastrointestinal. (MacDougall, 2018b)

O tedizolide é eficaz contra MRSA resistente a linezolid, tendo apresentado não inferioridade num ensaio clínico para infeções da pele e tecido mole.

O linezolid, com ótima penetração nos tecidos, está associado a tempos de internamento menores comparativamente a vancomicina, principalmente em infeções cutâneas e subcutâneas por MRSA. Ainda assim, a superioridade face à vancomicina é controversa sobretudo em infeções graves complicadas por sépsis ou choque séptico. Graças à sua atividade sobre o ribossoma, pode também ser utilizado como inibidor da síntese proteica em infeções por estirpes produtoras de toxinas.

Os principais efeitos adversos são a mielossupressão, principalmente se o doente tiver insuficiência renal. Nos casos de terapêutica prolongada com linezolid (mais de 28 dias) pode ocorrer neuropatia periférica e ótica. A terapêutica concomitante com inibidores da recaptação da serotonina pode levar ao desenvolvimento de síndrome serotoninérgica.(Lee et al., 2018)

Tetraciclinas e gliciliclinas

As tetraciclinas são antibióticos bacteriostáticos com maior ação contra bactérias gram-positivo do que contra bactérias gram-negativo. As tetraciclinas podem ser administradas por via oral tendo absorção incompleta ou por via parentérica. Nesta

classe de antibióticos, a doxiciclina e a minociclina têm ação contra MRSA. (MacDougall, 2018c)

As glicilciclinas são congêneres das tetraciclina que contêm algumas transformações moleculares que conferem ação de largo espectro. Dentro das glicilciclinas temos a tigeciclina e a eravaciclina. A sua administração é feita exclusivamente por via parentérica. Tal como as tetraciclina, as glicilciclinas também têm ação contra MRSA, sendo o EMRSA-15, geralmente sensível. (Mendes Pedro et al., 2020)

Tanto as tetraciclina como as glicilciclinas têm uma boa penetração nos tecidos. O seu mecanismo de ação deve-se à inibição da síntese proteica bacteriana através da ligação à subunidade 30S do ribossoma. Relativamente a mecanismos de resistência, estes podem-se dever a diminuição do influxo do antibiótico para o interior da bactéria, aquisição de bombas de efluxo, ou por inativação enzimática das tetraciclina e glicilciclinas. A porção glicilamido das glicilciclinas reduz a sua afinidade pela maior parte das bombas de efluxo resultando em atividade contra muitos organismos com resistência às tetraciclina.

Em caso de doentes com alteração da função hepática é necessário fazer ajuste de dose da tigeciclina. Ao contrário da doxiciclina, a tigeciclina não apresenta interações medicamentosas com a rifampicina. Quanto às principais toxicidades, a tigeciclina provoca menos fotossensibilidade que as tetraciclina, mas está associada a hipofibrinogenemia. (MacDougall, 2018c; VanEperen & Segreti, 2016)

Sulfonamidas e Diaminopirimidinas

O trimetropim-sulfametoxazol, também conhecido como cotrimoxazol, é uma combinação de antibióticos sinérgicos, sendo constituído pelo sulfametoxazol (sulfonamida) e pelo trimetropim (diaminopirimidina), que atuam complementarmente sobre a via da síntese das purinas, ao inibirem a dihidrofolato redutase e a dihidropteroato sintase. A administração conjunta destes fármacos tem um efeito sinérgico potenciando a atividade bacteriostática de cada um, para uma atividade bactericida quando administrados em conjunto, tendo ação contra MRSA. (MacDougall,

2018d) No caso particular de EMRSA-15, este costuma ser suscetível a cotrimoxazol. (Mendes Pedro et al., 2020)

No entanto, em infecções endovasculares por MRSA verificou-se que o cotrimoxazol apresentava uma eficácia inferior à vancomicina, sendo recomendada a sua utilização em infecções com uma carga bacteriana mais baixa e onde há menor risco de mortalidade. (Lee et al., 2018)

A resistência bacteriana é um problema crescente para o co-trimoxazol e deve-se à aquisição de um plasmídeo que sintetiza uma dihidrofolato redutase modificada.

Esta combinação terapêutica pode ser administrada por via oral dado ter boa absorção, tendo boa penetração no sistema nervoso central.

Como principais efeitos adversos, em doentes com deficiência de folato ou terapêutica prolongada pode precipitar anemia megaloblástica, leucopenia ou trombocitopenia. Pode causar também coagulopatias, granulocitopenia, agranulocitose e púrpuras. O sulfametoxazol é particularmente nefrotóxico, podendo precipitar nefropatia por cristalúria, e hipercaliemia com o trimetopim.

Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos são antibióticos bactericidas com ação em bacilos gram-negativo, sendo a gentamicina e a amicacina antibióticos desta classe. A sua ação é dependente da concentração, o transporte pela membrana citoplasmática depende do gradiente elétrico transmembranar acoplado a transporte iónico que leva à permeabilização da membrana a estes antibióticos. Dentro da célula liga-se à subunidade 30S dos ribossomas inibindo a síntese proteica através da terminação prematura da translação de mRNA. A resistência aos aminoglicosídeos deve-se principalmente à falência na penetração celular e baixa afinidade do fármaco para o ribossoma bacteriano. Os aminoglicosídeos são frequentemente utilizados com agentes antibióticos com ação contra a parede celular das bactérias, nomeadamente glicopéptidos na terapêutica de infeções graves de modo a aumentar o espectro de ação da terapêutica, promover atividade bactericida sinérgica, e para impedir o aparecimento de resistência ao utilizar os antibióticos em monoterapia. Os principais efeitos adversos

dos aminoglicosídeos são a nefrotoxicidade e a ototoxicidade. A sua administração em casos de bacteriemia pode ser realizada por via endovenosa, devido à sua nefrotoxicidade as doses têm de ser ajustadas à função renal. (MacDougall, 2018a)

Fosfomicina

A fosfomicina é um derivado do ácido fosfónico que tem uma ação bactericida rápida contra bactérias gram-positivo e gram-negativo ao inibir a uridina difosfato-N-acetilglucosamina enolpiruvil transferase, enzima essencial na síntese de peptidoglicanos. Como tem um mecanismo de ação único, a resistência cruzada é incomum, sendo a fosfomicina ativa contra MRSA. Contudo quando é usada em monoterapia há seleção de clones resistentes, pelo que a combinação com outros agentes é necessária no tratamento de infeções graves. (Del Río et al., 2014)

Habitualmente a fosfomicina é bem tolerada, apresentado raramente como efeitos adversos, hipernatremia grave (na sua formulação endovenosa) alteração do trato gastrointestinal, cefaleias e tonturas. (MacDougall, 2018d)

- **Combinação de terapêutica antibiótica**

Quando existe falta de resposta clínica e microbiológica com a terapêutica instituída para bacteriemia por MRSA, a combinação de antibióticos em *off-label* é frequentemente ponderada. A persistência de bacteriemia está associada a complicações, como o aumento da mortalidade, disseminação e recorrência da infeção,. Por este motivo, as combinações de fármacos têm sido usados na tentativa de aumentar a atividade bactericida dos antibióticos. (Lee et al., 2018) Porém, tem-se verificado em estudos prospetivos e retrospectivos que não há tradução clínica estatisticamente significativa entre combinação e melhoria dos efeitos terapêuticos, tal como será abordado em seguida.

Combinações com vancomicina

A ideia inicial de combinar glicopéptidos e lipopéptidos com β -lactâmicos surgiu ao ser observado um efeito *see-saw* em estirpes de VISA que consiste na relação inversa entre suscetibilidade aos glicopéptidos/lipopéptidos e suscetibilidade aos β -lactâmicos.

A verdade é que num estudo recente realizado por *Zhang et al.*, verificou-se a que a sinergia e o efeito *see-saw* entre a combinação de glicopéptidos ou lipopéptidos com β -lactâmicos são fenómenos distintos. Sendo que a sinergia observada nesse tipo de combinação terapêutica relaciona-se com a alteração do metabolismo lipídico de MRSA quando na presença de β -lactâmicos, independentemente de ser ou não suscetível aos mesmos, o que confere alterações na parede e membrana celular das bactérias. (Zhang et al., 2021) No caso da vancomicina, o mecanismo de sinergia não é totalmente conhecido, mas pensa-se que a coadministração de β -lactâmicos leve à diminuição da espessura da parede celular, facilitando a penetração da vancomicina no septo de divisão das bactérias aumentando a capacidade desta de inibir a síntese da parede celular. (Wilsey et al., 2020)

Deste modo a combinação de vancomicina com β -lactâmicos começou a ser usada em *off-label*, havendo estudos retrospectivos que defendiam que uma melhoria da mortalidade e redução da duração da bacteriemia. A fim de confirmar estes dados, foi realizado o ensaio clínico CAMERA2, um ensaio randomizado, controlado, multicêntrico, de 352 doentes, para testar a associação de vancomicina ou daptomicina com penicilinas antiestafilocócicas (flucloxacilina ou cloxacilina) ou cefazolina, *versus* monoterapia com vancomicina ou daptomicina. Verificou-se redução significativa da duração da bacteriemia no grupo da terapêutica combinada, no entanto, com necessidade de término precoce do estudo por aumento significativo da lesão renal aguda. (Tong et al., 2020)

O CAMERA2 foi alvo de múltiplas críticas. Primeiramente, dado 99% dos doentes do estudo terem recebido vancomicina, não se podem tirar conclusões relativamente à daptomicina. Para além disto, a taxa de mortalidade ao fim de 42 dias em doentes a receber monoterapia com vancomicina foi de 11%, metade do geralmente aceite pela literatura, que se encontra entre os 20% e 25%. Efetivamente, apenas 4,2% dos doentes tinham endocardite e cerca de 38% dos doentes tinham focos primários de bacteriemia

de baixo risco de gravidade, sendo questionável a indicação para terapêutica combinada. Verificou-se também que combinações com cefazolina tiveram um risco menor de lesão renal aguda que combinações com penicilinas anti-estafilocócicas, provavelmente já que estas se acumulam no interior das células do túbulo proximal, aumentando *stress* mitocondrial provocado pela vancomicina. (Rose et al., 2021)

A rifampicina tem sido usada frequentemente em associação com outros fármacos, em particular a vancomicina. A excelente penetração nos tecidos e no biofilme torna a rifampicina uma excelente ferramenta para melhorar a resposta em infecções por *S. aureus*, sobretudo na presença de *devices*. Deste modo entre 2012 e 2016 foi conduzido o ensaio clínico ARREST, um ensaio randomizado controlado multicêntrico e duplamente cego. Foram incluídos 758 doentes (mas muitos com bacteriemia de baixo risco), sendo demonstrado que a associação de vancomicina e rifampicina não teve um efeito significativo na mortalidade, duração da bacteriemia, ou aquisição de resistência a rifampicina. No entanto, verificou-se que houve uma diminuição significativa do risco de recorrência de infecção. (Thwaites et al., 2018)

No que diz respeito à combinação terapêutica de vancomicina com gentamicina, verificou-se sinergismo *in vitro* tendo nos grupos em que foi aplicada maior atividade bactericida. (Houlihan et al., 1997) Porém, num estudo retrospectivo que incluiu 87 doentes com bacteriemia por *S. aureus* persistente, 49 dos quais receberam terapêutica de combinação de vancomicina com gentamicina, aquilo que se pôde inferir foi que os doentes que foram tratados com a combinação tinham menor incidência de recorrência durante o período de 6 meses após início de terapêutica. Não obstante, não houve alterações significativas entre os dois grupos relativamente a mortalidade. (Lemonovich et al., 2011)

Combinações terapêuticas com daptomicina

No caso da combinação de daptomicina com β -lactâmicos, o efeito sinérgico está associado a aumento da expressão de cardiolipinas que aumentam a fluidez da membrana celular e a carga aniônica da membrana, correlacionando-se com aumento de suscetibilidade da daptomicina. Para além disso esta combinação está também associada à reversão das alterações de lisil-fosfatidilgliceróis associadas a emergência

de resistência em daptomicina, tornando os fosfatidilgliceróis aniônicos novamente, aumentando a suscetibilidade a daptomicina.(Zhang et al., 2021)

Contrariamente à vancomicina, a daptomicina tem um perfil de segurança superior pelo que a combinação deste antibiótico com β -lactâmicos parece ser uma boa alternativa para terapêutica de resgate em contexto de falha terapêutica.

Um estudo de coorte retrospectivo comparou a combinação de daptomicina com β -lactâmicos contra a monoterapia com daptomicina, em 229 doentes com bacteriemia por MRSA. Nos esquemas de combinação foram utilizados múltiplos β -lactâmicos, incluindo cefepime (em 43%), cefazolina (em 25%), carbapenemos, piperacilina-tazobactam, ceftarolina e ampicilina-sulbactam. Observou-se que houve maior falência terapêutica em doentes em monoterapia (27,4%) face àqueles em terapia de combinação (12,5%). No entanto, também se observaram mais episódios de lesão renal aguda e maior incidência de colite por *C. difficile* nos doentes em esquemas de combinação. (Jorgensen et al., 2020)

Um estudo multicêntrico retrospectivo que comparou 171 doentes (a maior parte de alto risco) tratados com vancomicina ou daptomicina em monoterapia ou com daptomicina e ceftarolina em combinação concluiu que o esquema duplo iniciado precocemente (até 72 horas da primeira hemocultura positiva) resultou em diminuição da mortalidade a 30 dias, diminuição da duração da bacteriemia.(McCreary et al., 2020)

Também a fosfomicina tem sido utilizada em combinação com a daptomicina. Num ensaio clínico randomizado paralelo, em doentes com bacteriemia por MRSA, que confrontou daptomicina contra daptomicina e fosfomicina, verificou-se um maior, mas não significativo, sucesso terapêutico no grupo da antibioterapia dupla, num *follow-up* de seis semanas, apesar de maior toxicidade.(Pujol et al., 2021)

Num estudo *in vitro* realizado por Aktas et al. foi avaliada a atividade da combinação terapêutica de daptomicina com gentamicina, rifampicina, fosfomicina e ácido fusídico, em 25 estirpes de MRSA. Relativamente à combinação de daptomicina com gentamicina verificou-se sinergismo em 68% das estirpes, quanto à combinação com rifampicina esta apresentou um efeito sinérgico menor de apenas 12%. (Aktas & Derbentli, 2017)

Combinações terapêuticas com linezolid

Relativamente à combinação de linezolid com rifampicina, num estudo *in vitro* verificou-se que em estirpes VISA há apresentação mais célere de sinergismo (ao fim de 6h) do que em estirpes MRSA (ao fim de 24h). (Zhou et al., 2018) Num estudo em modelo experimental foi utilizado um modelo de endocardite de válvula aórtica em coelho, 16 foram incluídos no grupo que apenas recebeu linezolid e 15 foram incluídos no grupo que recebeu combinação de linezolid com rifampicina. Com este estudo verificou-se que a combinação face à monoterapia com linezolid, não aumentou a eficácia em termos de sobrevivência ou a redução da carga bacteriana nas válvulas cardíacas. (Tsaganos et al., 2008)

No que concerne a combinação antibiótica de linezolid com vancomicina, esta pode ser interessante em infeções mediadas por toxinas, dado concentrações subinibitórias de linezolid inibirem a sua produção. Embora teoricamente esta hipótese faça sentido, a mesma tem que ser testada *in vivo*.(Davis et al., 2015)

Combinação de fosfomicina com imipenem

Relativamente à combinação terapêutica de fosfomicina com imipenem, foi realizado um ensaio clínico que incluiu 16 doentes com bacteriemia complicada ou recorrente que já tinham recebido monoterapia com vancomicina ou daptomicina, anteriormente. Após 72h desde a instituição da combinação de fosfomicina com imipenem 69% dos doentes apresentou hemoculturas negativas. Pelo que foi concluído neste estudo que esta combinação era uma alternativa eficaz como terapêutica de resgate em casos de bacteriemia por MRSA complicada. O efeito adverso mais notável foi a sobrecarga de sódio que levou à morte de um doente. Quanto às limitações deste estudo é evidenciado o tamanho reduzido da amostra assim como a heterogeneidade da terapêutica antibiótica inicial. (Del Río et al., 2014)

Considerações sobre terapêutica de combinação e correlação com o caso clínico

É escassa a evidência que suporta a terapêutica de combinação. Apesar de parecer haver algum benefício com determinadas combinações, em doentes com bacteriemias com focos de alto risco, a inclusão de doentes com bacteriemias com foco primário de baixo e de alto risco, torna difícil retirar conclusões claras, dos estudos realizados. Deste modo, é necessário desenhar estudos com estratificação da severidade da infeção, foco primário, comorbilidades e utilizando biomarcadores como a interleucina-10 que se encontra aumentada em doentes com bacteriemia por *S. aureus* com maior risco de mortalidade. (Rose et al., 2021)

Relativamente ao doente apresentado no caso clínico inicialmente foi realizada terapêutica empírica, na clínica de hemodiálise, com combinação de meropenemo com vancomicina, a fim de cobrir MRSA e agentes gram-negativo.

Quando o doente recorreu ao SUC por ter hemoculturas positivas para MRSA e sinais inflamatórios no braço direito optou-se por se fazer controlo de foco ao retirar o catéter de hemodiálise e fez-se descalção terapêutica para vancomicina. Não havendo informação sobre se foi feito doseamento da vancomicinemia, admite-se a possibilidade desta ter estado infraterapêutica. Concomitantemente, também a duração da antibioterapia foi curta.

No segundo internamento optou-se por iniciar terapêutica com vancomicina isoladamente. Posteriormente, por manutenção de hemoculturas persistentemente positivas sob vancomicina, ao sétimo dia de tratamento associou-se gentamicina e, posteriormente, ao se constatar uma MIC crescente para vancomicina (de 1,5 µg/mL), optou-se por trocar a vancomicina por daptomicina. Persistindo com hemoculturas positivas, optou-se, no décimo dia, por otimizar a antibioterapia para daptomicina com cefazolina, já que foi demonstrada a existência de efeito sinérgico nesta combinação. A rifampicina poderia também ter sido adicionada, sobretudo caso se verificasse evidência imagiológica de endocardite do *pacemaker*.

- **Recomendações internacionais**

Consoante a bacteriemia é complicada ou não complicada as recomendações de duração de terapêutica variam. Segundo as recomendações espanholas e britânicas, no caso da bacteriemia não complicada a duração de antibioterapia eficaz deverá ser não inferior a 14 dias, enquanto na bacteriemia complicada a duração da terapêutica deverá ser não inferior a 28 dias. Relativamente às *guidelines* da ESC para endocardite por MRSA a duração de antibioterapia deverá estar compreendida entre 4 e 6 semanas.(Brown et al., 2021; Gudiol et al., 2015; Habib et al., 2015) No entanto, verifica-se que o ciclo curto de 14 dias permite diminuir o tempo de exposição a antibióticos e acesso vascular, porém há falta de evidência científica forte, relativamente à sua eficácia. Já o ciclo longo de 28 dias tem uma maior eficácia, mas tem o inconveniente de submeter os doentes ao risco de exposição prolongada a antibioterapia parentérica. A bacteriemia por *S. aureus* complicada é frequentemente sub-diagnosticada, sobretudo na ausência de um rastreio cuidadoso dos fatores de risco, se não forem realizadas hemoculturas de controlo até à sua esterilidade, se não for realizado ecocardiograma e se for dispensada a abordagem multidisciplinar incluindo a Infeciologia, tal como ocorreu no primeiro internamento do doente descrito.(Eichenberger et al., 2020)

Relativamente à terapêutica recomendada para bacteriemia por MRSA esta varia consoante as *guidelines* de cada país, dado a epidemiologia ser diferente em diferentes áreas geográficas. Uma vez que não existe nenhuma Norma de Orientação Clínica da Direção Geral de Saúde relativamente a bacteriemia por MRSA serão abordadas as *guidelines* espanholas e britânicas.

Segundo as *guidelines* espanholas, se houver suspeita de bacteriemia estafilocócica com risco de infeção por MRSA deve-se iniciar terapêutica empírica com vancomicina combinada com um β -lactâmico como primeira linha. Caso haja evidência de sépsis ou choque séptico, tiver sido administrada vancomicina nos últimos 30 dias ou elevada prevalência de MRSA com MIC vancomicina $> 1,5 \mu\text{g/mL}$, a daptomicina é preferida à vancomicina, em dose superior a 10 mg/kg/dia. No caso de bacteriemia complicada é recomendada a administração de daptomicina. Caso a bacteriemia seja persistente ou se trate de um caso de sépsis ou de choque séptico, propõe-se combinar daptomicina com fosfomicina ou cloxacilina, ou combinar imipnemo com fosfomicina. Sendo

considerado que em bacteriemia complicada, a terapêutica deve ser sempre endovenosa, podendo ser equacionada a transição para a via oral caso o doente se mantenha apirético pelo período mínimo de 24h, as hemoculturas sejam negativas, se tenha feito controlo de foco primário de infeção, e os parâmetros inflamatórios como a pcr ou a PCT tenham diminuído significativamente.(Gudiol et al., 2015)

Segundo as recomendações da ESC, em casos de endocardite infecciosa por MRSA está recomendado como primeira linha terapêutica, vancomicina, por via endovenosa. Como alternativa terapêutica referem a daptomicina por via endovenosa, ou associação de cotrimoxazol com clindamicina endovenosos durante uma semana e posteriormente realizar cinco semanas de cotrimoxazol oral. No caso de haver próteses valvulares é recomendada a combinação de vancomicina endovenosa com rifampicina endovenosa ou oral e gentamicina endovenosa ou oral, sendo a gentamicina administrada apenas durante duas semanas e os restantes dois antibióticos administrado durante pelo menos seis semanas. Quer a vancomicina, quer o cotrimoxazol quer a gentamicina necessitam de ser monitorizados periodicamente. Outras possíveis alternativas mencionadas nestas recomendações, que necessitam de parecer da especialidade de Infeciologia, são fosfomicina com imipnemo, ceftarolina, associação de oxazolidinonas com β -lactâmicos e associação de vancomicina com β -lactâmicos.

Segundo as *guidelines* do Reino Unido a primeira linha de tratamento para bacteriemia por MRSA não complicada continua a ser a vancomicina endovenosa. Caso a vancomicina esteja contraindicada, o linezolid é posicionado como alternativa. Alternativas de segunda linha serão a daptomicina e a teicoplanina. Aqui, o cotrimoxazol está posicionado apenas como alternativa de descalção para via oral.

Quer nas *guidelines* espanholas quer nas recomendações da ESC de endocardite, a vancomicina e a daptomicina são as primeiras linhas para bacteriemia por MRSA. No entanto, e tendo em conta que uma MIC de vancomicina superior a 1,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pode traduzir tolerância antibiótica, com maior risco de bacteriemia persistente, vários trabalhos consideram que a utilização de vancomicina nestes casos pode ser inapropriada. Por esse motivo, foi feita a alteração terapêutica de vancomicina para daptomicina no doente apresentado. Por outro lado, o aumento da MIC para vancomicina pode ser acompanhado de aumento da MIC para a daptomicina,

constatando-se que cerca de 15% dos isolamentos de hVISA também não são suscetíveis a daptomicina. Assim, para contrariar este problema, pode-se considerar a administração de doses mais elevadas de daptomicina ou a terapêutica de combinação, para o tratamento de bacteriemia persistente.(Hassoun et al., 2017; Parsons et al., 2023)

- **Novas abordagens terapêuticas**

Com a emergência de resistência antibiótica e consequentemente ineficácia terapêutica em infecções por MRSA têm sido investigadas novas abordagens terapêuticas. Uma destas é a inibição do “*quorum sensing*” uma forma de comunicação entre as bactérias para regulação do seu comportamento, como a formação de biofilme e expressão de toxinas. Admite-se que esta estratégia possa levar à inibição da produção de biofilme, redução da expressão de fatores de virulência e diminuição da resistência antibiótica. Outra alternativa é a inibição da lectina, uma proteína com capacidade de se ligar a glícidos que promove a aglutinação ou precipitação de glicoconjugados. Postula-se que se podem utilizar as características das lectinas para desenvolver novos fármacos que impeçam a ligação dos microrganismos às células do hospedeiro, prevenindo assim a maioria das infecções. Também está a ser estudada a terapêutica com bacteriófagos contra MRSA, uma vez que são altamente específicos, têm rápida auto-proliferação e demoram pouco tempo a desenvolver-se. Num estudo *in vivo* em ratos verificou-se que o fago *Msa* conseguia controlar eficazmente infecções letais por *S. aureus*. No entanto, as características biológicas dos fagos de *S. aureus* fazem com que seja difícil a sua preparação e armazenamento, sendo que atualmente a sua aplicação clínica é muito imatura. Por fim, também, e sabendo que existem atualmente fármacos eficazes, têm sido consideradas formas inovadoras de os entregar aos seus locais de ação, em particular com a utilização de nanopartículas.(Guo et al., 2020)

Conclusão

Embora a incidência de infeções por MRSA esteja a diminuir, a bacteriemia por MRSA continua a ter uma taxa de mortalidade elevada, entre os 20 e os 30%.

O caso clínico apresentado demonstra a complexidade associada ao tratamento destas infeções, assim como o quão importante é a identificação e o controlo precoce do foco primário de infeção, avaliação diagnóstica intensiva e abordagem terapêutica agressiva em casos de bacteriemia com potencial de evoluir para bacteriemia complicada, e abordagem multidisciplinar incluindo a Infeciologia.

No caso deste doente, com bacteriemia complicada, verificou-se que a associação terapêutica de daptomicina com gentamicina e posteriormente com cefazolina foi a melhor opção, uma vez que a monoterapia com vancomicina foi insuficiente no controlo da bacteriemia.

Tendo em conta os efeitos adversos inerentes às combinações terapêuticas com vancomicina e daptomicina, a administração das mesmas deve ser feita cautelosamente e apenas em casos que efetivamente necessitem.

A par de tudo o que já foi mencionado, com a revisão literária feita é também evidente que as medidas terapêuticas atuais, em bacteriemia complicada, são frequentemente ineficazes. Tendo isto em consideração, é necessário realizar estudos clínicos prospetivos, com populações maiores e menor risco de viés, ao promover estratificação de risco dos doentes incluídos nos estudos, a fim de se obter a melhor evidência possível para terapêutica de bacteriemia complicada.

Agradecimentos

À Professora Doutora Emília Valadas, Orientadora, pela possibilidade e privilégio de realizar este Trabalho Final em Doenças Infeciosas.

Ao Doutor Diogo Mendes Pedro, Co-Orientador, pela sua disponibilidade constante, não só ao longo da realização do Trabalho Final, mas também durante a mentoria do Mentoring 2.0. Assim como pela compreensão, apoio e motivação ao longo destes últimos meses.

Ao Tomás por estar sempre comigo, por me motivar e nunca deixar de acreditar em mim.

Aos meus pais, às minhas irmãs e sobrinha pelo apoio incondicional, motivação e alegria constantes.

À Doutora Tânia por ser o pilar de toda a minha jornada na Faculdade.

Aos meus amigos que tornaram o percurso destes 6 anos muito mais bonito e memorável.

E por último, mas não menos importante a toda a equipa do HGO por toda a ajuda que me deram quando mais precisei.

Referências

- Abate, G., Wang, G., & Frisby, J. (2022). Ceftaroline: Systematic Review of Clinical Uses and Emerging Drug Resistance. In *Annals of Pharmacotherapy* (Vol. 56, Issue 12, pp. 1339–1348). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/10600280221082326>
- Aktas, G., & Derbentli, S. (2017). In vitro activity of daptomycin combinations with rifampicin, gentamicin, fosfomicin and fusidic acid against MRSA strains. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 10, 223–227. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.05.022>
- Almeida, S. T., Cristina Paulo, A., Babo, J., Borralho, J., Figueiredo, C., Goncalves, B., Lanca, J., Louro, M., Morais, H., Queiroz, J., De Lencastre, H., & Sa-Leão, R. (2021). Absence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization among immunocompetent healthy adults: Insights from a longitudinal study. *PLoS ONE*, 16(6 June). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253739>
- Brown, N. M., Goodman, A. L., Horner, C., Jenkins, A., & Brown, E. M. (2021). Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Updated guidelines from the UK. In *JAC-Antimicrobial Resistance* (Vol. 3, Issue 1). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa114>
- Cheung, G. Y. C., Bae, J. S., & Otto, M. (2021). Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. In *Virulence* (Vol. 12, Issue 1, pp. 547–569). Bellwether Publishing, Ltd. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1878688>
- Davis, J. S., Hal, S. Van, & Tong, S. Y. C. (2015). Combination antibiotic treatment of serious methicillin-resistant *staphylococcus aureus* infections. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 36(1), 3–16. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396906>
- Del Río, A., Gasch, O., Moreno, A., Peña, C., Cuquet, J., Soy, D., Mestres, C. A., Suárez, C., Pare, J. C., Tubau, F., De La Mària, C. G., Marco, F., Carratalà, J., Gatell, J. M., Gudiol, F., Miró, J. M., Pericas, J. M., Cervera, C., Armero, Y., ... Mijana, M. (2014). Efficacy and safety of fosfomicin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *staphylococcus aureus*: A

- multicenter clinical trial. *Clinical Infectious Diseases*, 59(8), 1105–1112.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciu580>
- Ecdc. (n.d.). *Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) AER for 2021*.
<https://atlas.ecdc.europa.eu/>
- Ecdc- Surveillance Atlas of Infectious Disease - MRSA*. (n.d.). Retrieved June 24, 2023,
from <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
- Eichenberger, E. M., Fowler Jr., V. G., & Holland, T. M. (2020). Duration of antibiotic therapy for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the long and short of it. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(5), 536–538.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.07.019>
- Friães, A., Resina, C., Manuel, V., Lito, L., Ramirez, M., & Melo-Cristino, J. (2015). Epidemiological survey of the first case of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Europe. *Epidemiology and Infection*, 143(4), 745–748.
<https://doi.org/10.1017/S0950268814001423>
- Geriak, M., Haddad, F., Rizvi, K., Rose, W., Kullar, R., Laplante, K., Yu, M., Vasina, L., Ouellette, K., Zervos, M., Nizet, V., & Sakoulas, G. (2019). *Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia*.
<https://doi.org/10.1128/AAC>
- Ghanem-Zoubi, N., Kagna, O., Abu-Elhija, J., Mustafa-Hellou, M., Qasum, M., Keidar, Z., & Paul, M. (2021). Integration of FDG-PET/CT in the Diagnostic Workup for *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Prospective Interventional Matched-cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, 73(11), E3859–E3866.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa929>
- Goodman, A. L., Packham, A., Sharkey, A. R., & Cook, G. J. R. (2023). Advanced Imaging for Detection of Foci of Infection in *Staphylococcus aureus* Bacteremia- Can a Scan Save Lives? In *Seminars in Nuclear Medicine* (Vol. 53, Issue 2, pp. 175–183). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2023.01.002>
- Gudiol, F., Aguado, J. M., Almirante, B., Bouza, E., Cercenado, E., Domínguez, M. Á., Gasch, O., Lora-Tamayo, J., Miró, J. M., Palomar, M., Pascual, A., Pericas, J. M.,

- Pujol, M., Rodríguez-Baño, J., Shaw, E., Soriano, A., & Vallés, J. (2015). Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(9), 625.e1-625.e23. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.03.015>
- Gumbo, T. (2018). Chemotherapy of Tuberculosis, Mycobacterium avium Complex Disease, Chapter and Leprosy. In L. L. Brunton, R. Hilal-Dandan, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th ed., pp. 1067–1086). McGraw-Hill Education.
- Guo, Y., Song, G., Sun, M., Wang, J., & Wang, Y. (2020). Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00107>
- Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., Bongiorno, M. G., Casalta, J. P., Del Zotti, F., Dulgheru, R., El Khoury, G., Erba, P. A., Jung, B., Miob, J. M., Mulder, B. J., Plonska-Gosciniak, E., Price, S., Roos-Hesselink, J., Snygg-Martin, U., Thuny, F., Mas, P. T., Vilacosta, I., ... Walker, D. M. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. In *European Heart Journal* (Vol. 36, Issue 44, pp. 3075–3123). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
- Hassoun, A., Linden, P. K., & Friedman, B. (2017). Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations-a review of recent developments in MRSA management and treatment. In *Critical care (London, England)* (Vol. 21, Issue 1, p. 211). <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1801-3>
- Holland, T. L., Cosgrove, S. E., Doernberg, S. B., Pavlov, O., Titov, I., Atanasov, B., Gehr, M. A., Engelhardt, M., Hamed, K., Ionescu, D., Jones, M., Sauley, M., Smart, J., Seifert, H., Jenkins, T. C., Turner, N. A., & Fowler, V. G. (2022). LB2302. Ceftobiprole Compared to Daptomycin With or Without Optional Aztreonam for the Treatment of Complicated *Staphylococcus aureus* (SAB): Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial (ERADICATE). *Open Forum Infectious Diseases*, 9(Supplement_2). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.1892>

- Horino, T., & Hori, S. (2020). Metastatic infection during *Staphylococcus aureus* bacteremia. In *Journal of Infection and Chemotherapy* (Vol. 26, Issue 2, pp. 162–169). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.10.003>
- Houlihan, H. H., Mercier, R.-C., & Rybak, M. J. (1997). *Pharmacodynamics of Vancomycin Alone and in Combination with Gentamicin at Various Dosing Intervals against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus-Infected Fibrin-Platelet Clots in an In Vitro Infection Model* (Vol. 41, Issue 11).
- Jame, W., Basgut, B., & Abdi, A. (2021). Efficacy and safety of novel glycopeptides versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections including methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: A systematic review and meta-analysis. In *PLoS ONE* (Vol. 16, Issue 11 November). Public Library of Science. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260539>
- Jones, T. W., Jun, A. H., Michal, J. L., & Olney, W. J. (2021). High-Dose Daptomycin and Clinical Applications. In *Annals of Pharmacotherapy* (Vol. 55, Issue 11, pp. 1363–1378). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1060028021991943>
- Jorgensen, S. C. J., Zasowski, E. J., Trinh, T. D., Lagnf, A. M., Bhatia, S., Sabagha, N., Abdul-Mutakabbir, J. C., Alosaimy, S., Mynatt, R. P., Davis, S. L., & Rybak, M. J. (2020). Daptomycin plus β -lactam combination therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: A retrospective, comparative cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 71(1), 1–10. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz746>
- Lakshmi, S. A., Bhaskar, J. P., Krishnan, V., Sethupathy, S., Pandipriya, S., Aruni, W., & Pandian, S. K. (2020). Inhibition of biofilm and biofilm-associated virulence factor production in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by docosanol. *Journal of Biotechnology*, 317, 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2020.04.014>
- Lam, J. C., & Stokes, W. (2023). The Golden Grapes of Wrath – *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Clinical Review. In *American Journal of Medicine* (Vol. 136, Issue 1, pp. 19–26). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.09.017>
- Larsen, J., Raisen, C. L., Ba, X., Sadgrove, N. J., Padilla-González, G. F., Simmonds, M. S. J., Loncaric, I., Kerschner, H., Apfalter, P., Hartl, R., Deplano, A., Vandendriessche,

- S., Černá Bolfíková, B., Hulva, P., Arendrup, M. C., Hare, R. K., Barnadas, C., Stegger, M., Sieber, R. N., ... Larsen, A. R. (2022). Emergence of methicillin resistance predates the clinical use of antibiotics. *Nature*, *602*(7895), 135–141. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04265-w>
- Lata, C., Girard, L., Parkins, M., & James, M. T. (2016). Catheter-related bloodstream infection in end-stage kidney disease: A Canadian narrative review. In *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* (Vol. 3, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40697-016-0115-8>
- Lee, A. S., De Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A., & Harbarth, S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Disease Primers*, *4*. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>
- Lemonovich, T. L., Haynes, K., Lautenbach, E., & Amorosa, V. K. (2011). Combination therapy with an aminoglycoside for *Staphylococcus aureus* endocarditis and/or persistent bacteremia is associated with a decreased rate of recurrent bacteremia: A cohort study. *Infection*, *39*(6), 549–554. <https://doi.org/10.1007/s15010-011-0189-2>
- Lowy F.D. (2022). Staphylococcal infections. Loscalzo J, & Fauci A, & Kasper D, & Hauser S, & Longo D, & Jameson J(Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. McGraw Hill. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095§ionid=263548679>
- MacDougall, C. (2018a). Aminoglycosides. In L. L. Brunton, R. Hilal-Dandan, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th ed., pp. 1039–1047). McGraw-Hill Education.
- MacDougall, C. (2018b). Penicillins, Cephalosporins, and Other β -Lactam Antibiotics. In L. L. Brunton, R. Hilal-Dandan, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th ed., pp. 1023–1038). McGraw-Hill Education.
- MacDougall, C. (2018c). Protein Synthesis Inhibitors and Miscellaneous Antibacterial Agents. In L. L. Brunton, R. Hilal-Dandan, & B. C. Knollmann (Eds.), *oodman and*

- Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th ed., pp. 1049–1065). McGraw-Hill Education.
- MacDougall, C. (2018d). Sulfonamides, Trimethoprim- Sulfamethoxazole, Quinolones, and Chapter Agents for Urinary Tract Infections. In L. L. Brunton, R. Hilal-Dandan, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th ed., pp. 1011–1021). McGraw-Hill Education.
- Mahjabeen, F., Saha, U., Mostafa, M. N., Siddique, F., Ahsan, E., Fathma, S., Tasnim, A., Rahman, T., Faruq, R., Sakibuzzaman, M., Dilnaz, F., & Ashraf, A. (2022). An Update on Treatment Options for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bacteremia: A Systematic Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.31486>
- Mahmoud, E., Mansour, S. Al, Bosaeed, M., Alharbi, A., Alsaedy, A., Aljohani, S., Alalwan, B., & Alothman, A. (2020). Ceftobiprole for treatment of mrsa blood stream infection: A case series. *Infection and Drug Resistance*, *13*, 2667–2672. <https://doi.org/10.2147/IDR.S254395>
- McCreary, E. K., Kullar, R., Geriak, M., Zasowski, E. J., Rizvi, K., Schulz, L. T., Ouellette, K., Vasina, L., Haddad, F., Rybak, M. J., Zervos, M. J., Sakoulas, G., & Rose, W. E. (2020). Multicenter cohort of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia receiving daptomycin plus ceftaroline compared with other MRSA treatments. *Open Forum Infectious Diseases*, *7*(1). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz538>
- Mendes Pedro, D., Marques Lítio, L., Melo Cristino, J., & Ayres Pereira, Á. (2020). *Estará o MRSA a diminuir? A casuística de um hospital terciário*. 12ª Jornadas de Atualização em Doenças Infeciosas. Lisboa. 23-24 de janeiro
- Mirani, Z. A., Aziz, M., & Khan, S. I. (2015). Small colony variants have a major role in stability and persistence of *Staphylococcus aureus* biofilms. *Journal of Antibiotics*, *68*(2), 98–105. <https://doi.org/10.1038/ja.2014.115>
- Norma nº 018/2014 de 09/12/2014 atualizada a 27/04/2015. Direção Geral da Saúde.*
- Parsons, J. B., Westgeest, A. C., Conlon, B. P., & Fowler, V. G. (2023). Persistent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Host, Pathogen, and Treatment. *Antibiotics*, *12*(3), 455. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030455>

- Pujol, M., Miró, J. M., Shaw, E., Aguado, J. M., Puig-Asensio, M., Pigrau, C., Calbo, E., Montejo, M., Rodríguez-Álvarez, R., García-Pais, M. J., Pintado, V., Escudero-Sánchez, R., Lopez-Contreras, J., Morata, L., Montero, M., Andrés, M., Pasquau, J., Arenas, M. D. M., Padilla, B., ... Carratalà, J. (2021). Daptomycin Plus Fosfomycin Versus Daptomycin Alone for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis: A Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 72(9), 1517–1525. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1081>
- Rolo, J., Worning, P., Boye Nielsen, J., Sobral, R., Bowden, R., Bouchami, O., Damborg, P., Guardabassi, L., Perreten, V., Westh, H., Tomasz, A., de Lencastre, H., & Miragaia, M. (2017). Evidence for the evolutionary steps leading to *mecA*-mediated β -lactam resistance in staphylococci. *PLoS Genetics*, 13(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006674>
- Rose, W., Fantl, M., Geriak, M., Nizet, V., & Sakoulas, G. (2021). Current Paradigms of Combination Therapy in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bacteremia: Does it Work, Which Combination, and For Which Patients? *Clinical Infectious Diseases*, 73(12), 2353–2360. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab452>
- Samura, M., Kitahiro, Y., Tashiro, S., Moriyama, H., Hamamura, Y., Takahata, I., Kawabe, R., Enoki, Y., Taguchi, K., Takesue, Y., & Matsumoto, K. (2022). Efficacy and Safety of Daptomycin versus Vancomycin for Bacteremia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration > 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Pharmaceutics* (Vol. 14, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040714>
- Shoaib, M., Aqib, A. I., Muzammil, I., Majeed, N., Bhutta, Z. A., Kulyar, M. F. e. A., Fatima, M., Zaheer, C. N. F., Muneer, A., Murtaza, M., Kashif, M., Shafqat, F., & Pu, W. (2023). MRSA compendium of epidemiology, transmission, pathophysiology, treatment, and prevention within one health framework. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1067284>
- Silva, V., Monteiro, A., Pereira, J. E., Maltez, L., Igrejas, G., & Poeta, P. (2022). MRSA in Humans, Pets and Livestock in Portugal: Where We Came from and Where We Are

- Going. In *Pathogens* (Vol. 11, Issue 10). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/pathogens11101110>
- Silva, V., Ribeiro, J., Rocha, J., Manaia, C. M., Silva, A., Pereira, J. E., Maltez, L., Capelo, J. L., Igrejas, G., & Poeta, P. (2022). High Frequency of the EMRSA-15 Clone (ST22-MRSA-IV) in Hospital Wastewater. *Microorganisms*, 10(1).
<https://doi.org/10.3390/microorganisms10010147>
- Suzuki, M., Satoh, N., Nakamura, M., Horita, S., Seki, G., & Moriya, K. (2016). Bacteremia in hemodialysis patients. *World Journal of Nephrology*, 5(6), 489.
<https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i6.489>
- Thwaites, G. E., Scarborough, M., Szubert, A., Nsutebu, E., Tilley, R., Greig, J., Wyllie, S. A., Wilson, P., Auckland, C., Cairns, J., Ward, D., Lal, P., Guleri, A., Jenkins, N., Sutton, J., Wiselka, M., Armando, G. R., Graham, C., Chadwick, P. R., ... Johnson, D. (2018). Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 391(10121), 668–678. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32456-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32456-X)
- Tong, S. Y. C., Lye, D. C., Yahav, D., Sud, A., Robinson, J. O., Nelson, J., Archuleta, S., Roberts, M. A., Cass, A., Paterson, D. L., Foo, H., Paul, M., Guy, S. D., Tramontana, A. R., Walls, G. B., McBride, S., Bak, N., Ghosh, N., Rogers, B. A., ... Davis, J. S. (2020). Effect of Vancomycin or Daptomycin with vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients with MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(6), 527–537. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0103>
- Tsaganos, T., Skiadas, I., Koutoukas, P., Adamis, T., Baxevas, N., Tzepi, I., Pelekanou, A., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Giamarellou, H., & Kanellakopoulou, K. (2008). Efficacy and pharmacodynamics of linezolid, alone and in combination with rifampicin, in an experimental model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(2), 381–383.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkn180>
- Turner, N. A., Zaharoff, S., King, H., Evans, S., Hamasaki, T., Lodise, T., Ghazaryan, V., Beresnev, T., Riccobene, T., Patel, R., Doernberg, S. B., Rappo, U., Fowler, V. G., & Holland, T. L. (2022). Dalbavancin as an option for treatment of *S. aureus*

- bacteremia (DOTS): study protocol for a phase 2b, multicenter, randomized, open-label clinical trial. *Trials*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06370-1>
- VanEperen, A. S., & Segreti, J. (2016). Empirical therapy in Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus infections: An Up-To-Date approach. In *Journal of Infection and Chemotherapy* (Vol. 22, Issue 6, pp. 351–359). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.02.012>
- Wilsey, H. A., Burgess, D. R., & Burgess, D. S. (2020). Focusing the lens on the camera concepts: Early Combination β -lactam and vancomycin therapy in methicillin-resistant staphylococcus aureus Bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(7). <https://doi.org/10.1128/AAC.00360-20>
- Zhang, R., Barreras Beltran, I. A., Ashford, N. K., Penewit, K., Waalkes, A., Holmes, E. A., Hines, K. M., Salipante, S. J., Xu, L., & Werth, B. J. (2021). Synergy Between Beta-Lactams and Lipo-, Glyco-, and Lipoglycopeptides, Is Independent of the Seesaw Effect in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.688357>
- Zhou, Y. F., Xiong, Y. Q., Tao, M. T., Li, L., Bu, M. X., Sun, J., Liao, X. P., & Liu, Y. H. (2018). Increased activity of linezolid in combination with rifampicin in a murine pneumonia model due to MRSA. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(7), 1899–1907. <https://doi.org/10.1093/jac/dky129>
- Zimmerli, W., & Sendi, P. (2019). Role of rifampin against staphylococcal biofilm infections in vitro, in animal models, and in orthopedic-device-related infections. In *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (Vol. 63, Issue 2). American Society for Microbiology. <https://doi.org/10.1128/AAC.01746-18>