

Cefalosporina de quinta geração: uma nova opção terapêutica para o tratamento de infecções por *staphylococcus* spp. Resistentes à oxacilina

Fernando Augusto Marion Spengler^{1*}, Thiago Henrique Gewehr Hoff¹, Pedro André Karkow Bloss¹, Matheus Moraes da Silva¹, Jane Dagmar Pollo Renner², Marcelo Carneiro²

¹Universidade de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

²Universidade de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

fernandoamspengler@gmail.com

Introdução. Ceftaroline é uma droga da classe das cefalosporinas (quinta geração), com atividade *in vitro* contra Gram-positivos (incluindo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [MRSA]) e algumas bactérias Gram-negativas. Apresenta ação bactericida e adequada opção para alérgicos a oxacilina, glicopeptídeos. O seu uso é aprovado para tratamento de pneumonia da comunidade e infecções de pele e partes moles (aprovado para uso no Brasil em dezembro de 2015) nas doses de 600 mg 12/12 horas. O uso off-label, baseando-se nos conhecimentos de farmacocinética/farmacodinâmica (Tempo>MIC), para o tratamento de infecções graves como endocardite, bacteremia e pneumonias por MRSA, necessita de doses maiores (600 mg 8/8 horas) e regimes de infusão estendida apresentam bons resultados, mas com possível aumento de riscos de eventos adversos. O presente estudo busca avaliar a sensibilidade *in vitro* da ceftarolina comparando com a vancomicina, com o intuito incluí-la no programa de antimicrobianos.

Métodos. Este estudo foi elaborado pelo Serviço de Controle de Infecção do Hospital Santa Cruz (Rio Grande do Sul, Brasil), optou-se por selecionar de acordo com o perfil de resistência, retrospectivamente, 48 cepas de um banco de amostras de 323 isolados de *Staphylococcus* spp. de pacientes internados no período de julho de 2012 a novembro de 2015. A determinação da concentração inibitória mínima (MIC) foi através de fitas de Etest (bioMérieux) para ceftaroline e vancomicina. Para fins de análise, neste estudo, foram considerados como não sensível para ceftaroline aqueles isolados com MIC > 1.0 µg/mL e o MIC > 2.0 µg/mL considerado resistente para vancomicina. O teste de difusão de disco foi realizado para ceftaroline conforme descrito no CLSI. Foram considerados sensíveis aqueles isolados com halos ≥ 24 mm. O fenótipo multirresistência foi definido como a resistência para mais de três classes de antimicrobianos, desconsiderando os βlactâmicos. A detecção do gene *mecA* foi realizada por reação em cadeia da polimerase conforme descrito por Murakami et al 1991². A heteroresistência para vancomicina (HVIS) foi detectada conforme descrito por Wootton et al 2001⁵.

Resultados. A sensibilidade do *Staphylococcus* spp. para ceftarolina foi de 91.7% (Tabela 1). Destes 45.5% eram *S. aureus* e 45.5% eram *S. epidermidis*, com resistência a meticilina de 39.1% e 52.2%, respectivamente. A média da MIC por Etest para ceftarolina foi de 0.34 (±0.4) µg/mL e para vancomicina foi de 1.6 (±0.9) µg/mL. A reduzida sensibilidade para vancomicina (MIC > 1.0 µg/mL) pelo Etest foi verificada em 26 (54.2%) isolados. A frequência de multirresistência foi de 41.7%. Entre os espécimes analisados verificou-se que 4 (8,3%) isolados apresentaram MIC >1 µg/mL para ceftaroline, o que determina perfil de sensibilidade intermediária pelo CLSI ou de resistência pelo EUCAST.

Tabela 1 – Característica das amostras de *Staphylococcus* spp. testadas do Hospital Santa Cruz, Rio Grande do Sul, Brasil.

	METICILINA Sensível (n= 22)	METICILINA Resistente (n= 26)
<i>Staphylococcus aureus</i>	12 (54.5%)	10 (38.5%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8 (36.4%)	13 (50.0%)
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	2 (9.1%)	3 (11.5%)
Ceftarolina Halo (mm)	36 (5)	33 (6)
Ceftarolina MIC (µg/mL)	0.29 (0.3)	0.47 (0.4)
MIC Vancomicina (Etest): média (DP) (µg/mL)	1.32 (0.9)	1.92 (0.7)
MIC Vancomicina >1 µg/mL (Etest)	7 (31.8%)	13 (50.0%)
Secreção de pele/partes moles	6 (27.3%)	7 (26.9%)
Secreção traqueal	4 (18.2%)	4 (15.4%)
Sangue	4 (18.2%)	13 (50.0%)
Ponta de cateter	11 (50.0%)	2 (7.7%)
Gene <i>mecA</i>	2 (9.1%)	13 (50.0%)
HVIS*	19 (86.4%)	17 (65.4%)

*HVIS = Heteroresistência para Vancomicina

** MIC = Concentração Inibitória Mínima

*** DP = Desvio Padrão

Discussão. A ceftarolina apresentou perfil de sensibilidade melhor, sendo apenas 8,3% das amostras resistentes a este antibiótico. Entretanto, atentamos ao fato de já haver resistência a este fármaco, mesmo antes de sua liberação no país. Logo, apesar do perfil de sensibilidade da droga no momento, este deve ser usado com cautela, para que não haja aumento da resistência relacionado a má conduta medica. Os resultados do estudo mostram uma resistência alta do *Staphylococcus* spp. a vancomicina (50% dos MRSA e 31,8% dos MSSA) reiterando a importância de não se usar vancomicina quando MSSA. A equipe do controle de infecção tem como meta indicar aos clínicos opções terapêuticas seguras e eficazes na sua realidade institucional. O uso de vancomicina com perfil de resistência reduzida torna-se uma prática insegura, pois as metas farmacológicas poderão não ser alcançadas¹, além do risco aumentado de eventos adversos (nefrotoxicidade, ototoxicidade)^{3,4}.

Conclusão. O estudo demonstrou que a ceftarolina é uma droga segura com perfil de resistência pouco prevalente para o gênero *Staphylococcus*. A utilização de metodologia de microdiluição em caldo para confirmar os resultados fenotípicos e teste moleculares para confirmar os mecanismos de resistência poderão confirmar tais resultados e serão alvo de novos estudos.

Referências.

1. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. 2016. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 60:2601-2609
2. Murakami K, Minamide W, Wada K, Nakamura E. Identification of Methicillin-Resistant Strains of *Staphylococci* by Polymerase Chain Reaction. 1991;29(10):2240-4.
3. Gelfand MS, Cleveland KO. Vancomycin-Induced Nephrotoxicity. 2013;57(5):2435.
4. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of Vancomycin Exposure on Outcomes in Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Support for Consensus Guidelines Suggested Targets. 2011;52:975-81.

5. Wootton M, Howe RA, Hillman R, Walsh TR, Bennett PM, Macgowan AP. JAC A modified population analysis profile (PAP) method to detect hetero-resistance to vancomycin in *Staphylococcus aureus* in a UK hospital. 2001;399-403.

AHEAD OF PRINT