

Júlia Lima Vieira<sup>1</sup>, Ruy Pezzi de Alencastro<sup>2</sup>,  
Francisco Bruno<sup>2</sup>, Tais Sica da Rocha<sup>2</sup>, Jefferson  
Pedro Piva<sup>2</sup>

1. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre (RS), Brasil.  
2. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Rio Grande do Sul (RS), Brasil.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 23 de março de 2023  
Aceito em 27 de julho de 2023

**Autor correspondente:**

Júlia Lima Vieira  
Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Rua Ramiro Barcelos, 2.350, 10o andar  
CEP: 90035-903 - Porto Alegre (RS), Brasil  
E-mail: lvieirajulia@gmail.com

**Editor responsável:** Arnaldo Prata-Barbosa

**DOI:** 10.5935/2965-2774.20230078-pt

## Morte por *Staphylococcus aureus* comunitário resistente à meticilina: relato de caso

### INTRODUÇÃO

*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina da comunidade (CA-MRSA - community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), apresenta, por definição, concentração inibitória mínima para oxacilina  $\geq 4\text{mcg/mL}$ , que configura resistência intrínseca a todos os betalactâmicos, incluindo cefalosporinas, e está associada à presença do gene *mecA*. Apresenta também características bacteriológicas e epidemiológicas distintas do MRSA de origem hospitalar, incluindo o perfil de resistência aos demais antimicrobianos, a caracterização genotípica por linhagem, o elemento genético que codifica a resistência à meticilina e o perfil de produção de toxinas.<sup>(1)</sup> Há poucos dados sobre a prevalência de CA-MRSA no Brasil. Carvalho et al. identificaram taxa elevada de colonização de CA-MRSA (7,4%) em crianças saudáveis em creches no Nordeste do Brasil.<sup>(2)</sup> Gelatti et al. avaliaram 104 amostras de pacientes internados com infecções cutâneas da comunidade no Sul do Brasil, sendo 58 *S. aureus* isolados; destes, 8,6% eram CA-MRSA.<sup>(3)</sup> Porém, é bem estabelecido um aumento na prevalência mundial, causando preocupação devido à associação com infecções potencialmente fatais.<sup>(4)</sup> Estudo realizado na República dos Camarões demonstrou aumento da prevalência de 20% - 30%, em 2003, até 80%, em 2019.<sup>(5)</sup> Metanálise de estudos de prevalência populacional em cidades e regiões dos Estados Unidos revelou aumento dramático nas infecções por CA-MRSA nas últimas duas décadas, com cepas de CA-MRSA endêmicas em níveis não precedentes em muitas regiões dos Estados Unidos, com aumento heterogêneo entre as regiões, que parece ter ocorrido mais cedo em crianças que adultos.<sup>(6)</sup>

A transmissão de CA-MRSA ocorre pelo contato com indivíduo colonizado ou com superfície contaminada, principalmente entre crianças e adolescentes saudáveis. Os clones de CA-MRSA podem ser mais eficientes que outras cepas para colonizar o corpo humano e sobreviver em superfícies. Fatores de risco envolvem situações de contato físico frequente, ruptura da integridade da pele, compartilhamento de itens, condições de moradia e higiene precárias, aglomerações, hábito sexual (sexo entre homens) e exposição a vários antibióticos. O risco de infecção aumenta significativamente com a colonização.<sup>(4,7,8)</sup>

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

### RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, previamente hígido (13 anos, 40kg), iniciou com cefaleia, odinofagia e tosse seca. No segundo dia, apresentou febre, progredindo com dispneia e dor torácica. Consultou em Unidade de Pronto Atendimento, onde foi diagnosticada amigdalite, recebendo sintomáticos e alta com prescrição de prednisolona e amoxicilina. No quarto dia, apresentou piora da odinofagia



acompanhada de dispnéia leve e um episódio de vômito. No fim da manhã, a professora da escola acionou o Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) em razão da palidez, da dispnéia e do abaulamento cervical. Na chegada ao hospital, apresentava taquipnéia, intenso esforço respiratório, má perfusão periférica e pulsos fracos, além de enfisema subcutâneo cervical e torácico. Evoluiu com insuficiência ventilatória e necessidade de intubação orotraqueal. Após a intubação, apresentou sangramento pelo tubo traqueal. Raio X de tórax apresentava opacidades bilaterais e enfisema subcutâneo extenso. Foi realizada drenagem de tórax bilateral por suspeita de hemopneumotórax, com saída de conteúdo sanguinolento. Iniciou-se noradrenalina, e o paciente foi encaminhado para unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica de hospital terciário.

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

Foram associadas vasopressina e dobutamina por hipotensão persistente, necessitando de doses altas de vasopressor, sem estabilização hemodinâmica. Manteve sangramento profuso em tubo endotraqueal, mesmo após transfusão hemoderivados. O tromboelastograma foi compatível com coagulação intravascular disseminada. Necessitava de parâmetros elevados em ventilação mecânica, sem manter saturação de oxigênio adequada.

O paciente foi mantido com drenos pleurais em aspiração contínua. Acionou-se o plantão da otorrinolaringologia, por suspeita de abscesso amigdaliano, com progressão para

tecidos moles adjacentes, mas a laringoscopia direta e a oroscopia não demonstraram maiores alterações.

Foi discutida com a cirurgia pediátrica a realização de fibrobroncoscopia à beira do leito, para identificação da causa do sangramento, bem como a indicação de instalação de membrana oxigenadora extracorpórea. Porém, o paciente evoluiu rapidamente com deterioração clínica, mantendo sangramento maciço em tubo endotraqueal, hipoxemia progressiva, hipotensão refratária, sem resposta a nenhuma medida terapêutica, evoluindo a óbito 5 horas após a chegada à UTI pediátrica. Posteriormente, foi identificado na hemocultura periférica coletada na chegada à UTI pediátrica crescimento de *S. aureus* resistente a oxacilina, sensível aos demais antibióticos, e *Haemophilus influenzae*, multissensível.

**Tabela 1 - Resultado de exames**

Exames (valores de referência)	
Hematócrito (36 - 58%)	34,9%
Hemoglobina (11,6-15,6g/dL)	11,2g/dL
Leucócitos (3,6 - 11,0 x 10 <sup>3</sup> /μL)	950/μL (Bastões 3%; segmentados 20%; linfócitos 66%)
Plaquetas (150-400 x 10 <sup>3</sup> /μL)	25000/μL
RNI (< 1,2)	3,76
Tempo de protrombina (> 70%)	21%
Tempo de tromboplastina parcial ativada (29 - 38 segundos)	165 segundos
Fibrinogênio (200 - 400mg/dL)	113mg/dL
Gasometria	
pH (7,35 - 7,45)	pH 6,81
pCO <sub>2</sub> (38 - 50mmHg)	pCO <sub>2</sub> 117mmHg
HCO <sub>3</sub> (22 - 26mmol/L)	HCO <sub>3</sub> 18mmol/L
sVO <sub>2</sub> (95 - 100%)	sVO <sub>2</sub> 34%
Lactato (0,5 - 1,6mmol/L)	14mmol/L
Troponina (< 34,2pg/mL)	135 pg/mL
BNP (< 100pg/mL)	120pg/mL
Aspartato aminotransferase (13 - 35U/L)	136U/L
Alanina aminotransferase (8 - 24U/L)	46U/L
Proteína C-reativa (< 5mg/L)	89mg/L
Creatinina (0,57 - 0,8mg/dL)	2,23mg/dL
Ureia (15 - 36mg/dL)	73mg/dL
Sódio (136 - 146mEq/L)	140mEq/L
Potássio (3,4 - 3,5mEq/L)	3,5mEq/L
Magnésio (1,7 - 2,2mg/dL)	3mg/dL
Fósforo (2,3 - 4,7mg/dL)	10,3mg/dL
Cálcio iônico (4,6 - 5,3mg/dL)	4,9mg/dL
Cloro (98 - 107mEq/L)	106mEq/L

RNI - Razão Normalizada Internacional; pCO<sub>2</sub> - pressão parcial de dióxido de carbono; HCO<sub>3</sub> - bicarbonato; sVO<sub>2</sub> - saturação venosa de oxigênio; BNP - peptídeo natriurético cerebral.



Figura 1 - Tromboelastograma.

Achados: deficiência acentuada de fatores da via intrínseca e extrínseca; deficiência de fibrinogênio; deficiência/disfunção plaquetária. Exame característico de coagulação intravascular disseminada.



Figura 2 - Raio X de tórax.

Opacidades pulmonares confluentes extensas bilaterais com predomínio em campos médios e inferiores; pneumotórax; pneumomediastino; extenso enfisema subcutâneo bilateral.

Na necrópsia, destacaram-se os seguintes achados: pneumonia necrotizante por *S. aureus* associada à hemorragia alveolar difusa; hemorragia de vias aéreas inferiores; enfisema

subcutâneo maciço, pneumomediastino, derrame pleural e pericárdico; coinfeção por *H. influenzae*; medula óssea hipocelular com depleção da série granulocítica e hemofagocitose; choque misto com componente séptico e hipovolêmico; coagulação intravascular disseminada; alterações isquêmicas multiorgânicas associadas ao choque em fase terminal, presentes em sistema nervoso central, rins, fígado, vesícula biliar, pâncreas e intestino delgado.

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

## DISCUSSÃO

Quando foi descrito pela primeira vez em 1961, o *S. aureus* resistente à meticilina era considerado um patógeno nosocomial. Essa percepção mudou significativamente nas últimas duas décadas.<sup>(7,9)</sup> O primeiro relato definitivo de CA-MRSA foi em 1993, em uma população aborígene da

Austrália, sem contato com grandes centros, e que tinha perfil de cepa diferente das previamente identificadas. Ainda na mesma década, entre 1997-1999, quatro crianças morreram de sepse ou pneumonia necrotizante por CA-MRSA na região Centro-Oeste dos Estados Unidos. Desde então, a epidemiologia do CA-MRSA vem mudando mundialmente, chamando a atenção devido a sua rápida emergência; aumento na prevalência e potencial para causar infecções invasivas graves em pacientes jovens e hígidos.<sup>(7,9,10)</sup>

Cepas de CA-MRSA apresentam fatores de virulência que neutralizam a resposta do sistema imune e retardam a resposta adaptativa, promovendo disseminação bacteriana em órgãos e tecidos. Produzem altas concentrações de peptídeos citolíticos que recrutam, ativam e lisam neutrófilos. Dentre eles, a leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) é uma exotoxina frequentemente encontrada em cepas de CA-MRSA, codificada pelos genes *lukS-PV* e *lukF-PV*. Tem propriedades tóxicas e imunomodulatórias e é associada a infecções cutâneas de tecidos moles e pneumonias necrotizantes severas. Tem como alvo principalmente neutrófilos, monócitos e macrófagos, conectando-se a receptores na membrana dessas células, induzindo a formação de poros e levando à destruição celular. Também induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias, sendo um importante fator de virulência associado a pneumonias necrotizantes.<sup>(11,12)</sup>

A prevalência de *S. aureus* produtor de PVL é bastante variável e associada a certas cepas e linhagens, principalmente em CA-MRSA. A testagem é bastante restrita, sendo raramente realizada fora de centros de referência, sendo também sub-representada e inaccurada.<sup>(9)</sup> Em estudo brasileiro que avaliou os registros relacionados ao CA-MRSA nacionais, foram identificados os genes associados à PVL em 100% das cepas identificadas.<sup>(8)</sup>

O espectro clínico das infecções por CA-MRSA inclui infecções de partes moles e infecções invasivas, espontâneas ou em decorrência das lesões cutâneas. Dentre as lesões invasivas, incluem-se artrite séptica, bacteremia sem foco, pneumonia necrotizante, meningite, fascíte necrotizante, infecções cervicais profundas incluindo abscesso retrofaríngeo, linfadenite, celulite orbitária, endocardite e sepse. A pneumonia necrotizante associada a CA-MRSA costuma acometer pacientes jovens e hígidos, com elevada morbidade e mortalidade (8% - 100%).<sup>(1,8,11,12)</sup> Em um estudo que avaliou casos de pneumonia necrotizante por CA-MRSA, foi encontrada associação de casos severos à síndrome gripal por influenza em 33% - 71% dos casos. Nesse mesmo estudo, também foi encontrada frequência de presença dos genes da citotoxina de Pantón-Valentine de 85% - 100% nesses casos.<sup>(1)</sup> Geralmente apresentam febre elevada e

hemoptise de início precoce, evoluindo rapidamente para insuficiência ventilatória e choque séptico, como no caso desse paciente. A leucopenia, também presente nesse caso, é achado frequente e preditor de mau prognóstico.<sup>(1,11,12)</sup>

Sobre o tratamento, em casos em que há suspeita de pneumonia associada a CA-MRSA, conforme epidemiologia local e sazonalidade da influenza, indica-se o início precoce de cobertura antimicrobiana, frequentemente com associações, além da terapia de suporte, ajustando-se o espectro conforme resultado das culturas posteriormente. Nas pneumonias fulminantes por CA-MRSA produtor de PVL, é recomendada a utilização de um inibidor de toxina como clindamicina, rifampicina ou linezolida. Combinações de vancomicina com clindamicina ou rifampicina, ou rifampicina com linezolida ou clindamicina têm demonstrado sucesso. Muitas vezes, terapia de oxigenação por membrana extracorpórea pode ser considerada de forma precoce nesses casos.<sup>(11)</sup>

Este relato de caso é relevante por alertar a presença do CA-MRSA em nosso meio, visto existirem poucos estudos de prevalência da doença no Brasil; além disso, há um enriquecimento da discussão com a descrição anatomopatológica. Uma limitação deste estudo foi a impossibilidade de avaliação das características bacteriológicas do CA-MRSA, incluindo a cepa e a presença de fatores de virulência, como a PVL. No entanto, a evolução clínica e os achados anatomopatológicos encontrados no paciente descrito neste estudo são compatíveis com a variante de CA-MRSA produtor de PVL. Para o diagnóstico conclusivo, é necessária a pesquisa dos genes específicos *lukS-PV* e *lukF-PV* por exame de reação em cadeia da polimerase, não disponíveis no hospital onde o paciente foi atendido.

Este caso chama a atenção pelo quadro infeccioso fulminante e dramático em paciente jovem previamente hígido. Infelizmente, na chegada para atendimento em UTI pediátrica do hospital terciário, ele já se encontrava com sinais de choque séptico e hipovolêmico em fase terminal, como registrado no exame anatomopatológico. É importante estar atento aos fatores de risco, às condições epidemiológicas e ao quadro clínico de apresentação para buscar ofertar o tratamento antimicrobiano adequado de forma precoce, além da terapia de suporte.

## REFERÊNCIAS

1. Hidron AI, Low CE, Honig EG, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 as a cause of necrotising community-onset pneumonia. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(6):384-92.



2. Carvalho SP, Almeida JB, Andrade YM, Silva LS, Oliveira AC, Nascimento FS, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying SCCmec type IV and V isolated from healthy children attending public daycares in northeastern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(4):464-7.
3. Gelatti LC, Bonamigo RR, Inoue FM, Carmo MS, Becker AP, Castrucci FM, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying SCCmec type IV in southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(1):34-8.
4. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis*. 2008;9(8):978-84.
5. Mohamadou M, Essama SR, Ngonde Essome MC, Akwah L, Nadeem N, Gonsu Kamga H, et al. High prevalence of Panton-Valentine leukocidin positive, multidrug resistant, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains circulating among clinical setups in Adamawa and Far North regions of Cameroon. *PLoS One*. 2022;17(7):e0265118.
6. Dukic VM, Lauderdale DS, Wilder J, Daum RS, David MZ. Epidemics of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(1):e52722.
7. Yamamoto T, Nishiyama A, Takano T, Yabe S, Higuchi W, Razvina O, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: community transmission, pathogenesis, and drug resistance. *J Infect Chemother*. 2010;16(4):225-54.
8. Evangelista SS, Oliveira, AC. *Staphylococcus aureus* metilino resistente adquirido na comunidade: um problema mundial. *Rev Bras Enferm*. 2015;68(1):136-43.
9. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):e00020-18.
10. Kale P, Dhawan B. The changing face of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Indian J Med Microbiol*. 2016;34(3):275-85.
11. Saeed K, Gould I, Esposito S, Ahmad-Saeed N, Ahmed SS, Alp E, Bal AM, Bassetti M, Bonnet E, Chan M, Coombs G, Dancer SJ, David MZ, De Simone G, Dryden M, Guardabassi L, Hanitsch LG, Hijazi K, Krüger R, Lee A, Leistner R, Pagliano P, Righi E, Schneider-Burrus S, Skov RL, Tattevin P, Van Wamel W, Vos MC, Voss A; International Society of Chemotherapy. Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*: a position statement from the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(1):16-25.
12. Larsen SA, Kyhl K, Baig S, Petersen A, Av Steinum MR, Clemmensen S, et al. Life-Threatening Necrotizing Pneumonia with Panton-Valentine Leukocidin-Producing, Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* in a Healthy Male Co-Infected with Influenza B. *Infect Dis Rep*. 2021;14(1):12-9.