

EMERGÊNCIA E EVOLUÇÃO DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTES À OXACILINA E VANCOMICINA EM GOIÂNIA: UM PROBLEMA GLOBAL *

Emergency and evolution of *Staphylococcus aureus* oxacillin and vancomycin resistant in Goiânia: a global problem *

Pollyana Luís Gertrudes Silva**
Águida Cristina Segundo***
Juliana Luís Gertrudes Silva***
Mayra de Moura Gomes***
Idalina T. Inumaru Nojimoto****

RESUMO

A resistência microbiana é um problema global em ascensão. Reduzir o surgimento e prevenir a sua expansão, demandam um esforço mundial que inclui o uso criterioso dos antibióticos para minimizar a pressão seletiva e a prevenção de sua disseminação. O objetivo desta pesquisa foi verificar a prevalência de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (ORSA) e à vancomicina (VRSA), nos pacientes e profissionais de assistência à saúde pública dos hospitais-escolas de Goiânia, Hospital de Doenças Tropicais HDT e o Hospital e Maternidade Nossa Senhora de Lourdes. Foram analisadas 300 amostras coletadas de fossas nasais, e verificou-se que em 28% (84,0) apresentaram *S. aureus*. O método de Kirby-Bauer foi utilizado para verificar os *S. aureus* susceptíveis ao antibiótico oxacilina (30mcg) e vancomicina (1mcg). Os resultados mostraram que 17,85% (15) das cepas de *S. aureus* da colonização nasal foram ORSA e 6,0% (5) foram VRSA.

UNITERMOS

Staphylococcus aureus, Infecção nosocomial, Resistência antimicrobiana.

INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A resistência microbiana é um problema mundial em ascensão. Reduzir o seu aparecimento e prevenir a sua expansão, demandam um esforço global que inclui o uso criterioso dos antibióticos e a rígida aderência aos princípios do controle de infecção hospitalar, para assim reduzir a pressão seletiva que favorece essas cepas microbianas e a sua transmissão.

“O aumento da resistência bacteriana é inevitável”, disse o infectologista Luis Fernando Camargo, do Hospital Albert Einstein, de São Paulo, em 2005.

No Brasil, a bactéria que mais adquiriu resistência nos últimos anos foi o *Staphylococcus aureus*^{9,18,21}. No mundo, *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (ORSA) ou à metilicina (MRSA), tem-se manifestado como um dos principais patógenos das infecções hospitalares, caracterizando uma epidemia global nas últimas décadas^{5,9,11,21,22}.

O MRSA foi primeiro relatado na Inglaterra em 1961, logo após a introdução dos β-lactâmicos antiestafilocócicos, oxacilina e metilicina¹.

No início dos anos 70, cepas resistentes aos β-lactâmicos foram isoladas em vários países, incluindo Austrália, Bélgica, França, Polônia, Reino Unido, Estados Unidos, Dinamarca e Suíça^{14,15,21}.

Estudos multicêntricos conduzidos em 1995 pela Paul Ehrlich Society for Chemotherapy têm mostrado a frequência de ORSA de 8,7% nos hospitais da

Alemanha, o que era relativamente baixo comparado com as taxas muito altas observadas no sul da Europa, onde são, por vezes, superiores a 30% em alguns países, inclusive o Brasil^{8,16,21,23}.

Em outros estudos as proporções de ORSA, entre as infecções hospitalares, variaram entre 1% na Dinamarca, 30% na Holanda e uniformemente maior na Espanha, Itália e França. Foram registrados também infecções nosocomiais por ORSA, nos Estados Unidos com 29%, nos Países de Gales com 43%, no Japão com 67,3% e no Senegal com 66,4%^{9,13,16,18,21,22}.

Alguns relatos no Brasil mostraram que no Hospital São Paulo o ORSA é endêmico, representando cerca de 65% das cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas, ocasionando alta taxa de morbidade e mortalidade. Entre os profissionais de saúde 12,2% mostraram-se identificados e colonizados, sendo 94,4% pertencentes à equipe de enfermagem⁶.

No Paraná, analisando 105 amostras de estudantes de enfermagem, detectaram que 58% eram portadores de *Staphylococcus aureus* em fossas nasais e orais⁹.

Em Caxias do Sul o ORSA é também endêmico nos hospitais, onde encontraram 32,7% de amostras resistentes a oxacilina, em Fortaleza 21,6%, 28,6% na Paraíba e 57% em Porto Alegre^{2,7,17,19,21}. As estirpes de ORSA são, geralmente, resistentes a inúmeros antimicrobianos, incluindo todos os outros β-lactâmicos, os macrolídeos, as lincosaminas, os aminoglicosídeos, o cloranfenicol e a tetraciclina².

*Trabalho financiado pela Vice-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UNIP

**Acadêmica do curso de Farmácia da UNIP-Goiânia, bolsista do programa de iniciação científica para discentes da UNIP.

***Acadêmicas do curso de Farmácia da UNIP-Goiânia.

****Profª Titular da disciplina de Ciências Patológicas da UNIP-Goiânia, bolsista do programa individual para docentes da UNIP.

Os glicopeptídeos, principalmente a vancomicina, tornaram-se uma das poucas alternativas terapêuticas eficazes no tratamento de infecções causadas por ORSA. Assim, a vancomicina está sendo o antibiótico de escolha para o tratamento das cepas ORSA, sendo poucos os casos descritos de resistência relativa^{10,13,19,20}.

O primeiro relato de resistência intermediária dos *Staphylococcus aureus* à vancomicina (VRSA), foi detectado no Japão em 1996, por Hiramatsu⁹. Desde então foram detectados oito episódios confirmados nos Estados Unidos, além de relatos na França e Hong-Kong^{9,20}. No Brasil vários hospitais públicos de médio e grande porte, principalmente os hospitais de ensino e aqueles localizados nos grandes centros urbanos, vivenciam altos níveis endêmicos de ORSA e tolerância à vancomicina^{7,12,17,19,21}. O aumento crescente da frequência ORSA e a possibilidade do aparecimento de amostras resistentes à vancomicina (VRSA) em hospitais do mundo, tornam importante o desenvolvimento de estudos de novas drogas antimicrobianas.

Os principais reservatórios do ORSA e VRSA nos ambientes hospitalares são os pacientes colonizados e infectados, superfícies contaminadas, sobretudo em unidades de queimados^{2,6}. Os profissionais que trabalham na área de saúde exercem um papel importante nesses processos, sobretudo, em unidades de tratamentos intensivos. A disseminação pode dar-se entre pacientes ou da equipe de saúde para os pacientes, através das mãos dos profissionais que transitariam entre os colonizados^{3,6,9}.

A cultura da narina anterior é capaz de detectar a maioria dos indivíduos colonizados, sendo hoje o sítio preferido para pesquisa de colonização^{3,6,9,22}.

MATERIAL E MÉTODOS

População estudada: 300 amostras de fossas nasais, sendo 100 de enfermeiros, 111 de pacientes internados, 89 de funcionários do Hospital de Doenças Tropicais e Hospital e Maternidade Nossa Senhora de Lourdes de Goiânia. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal da Universidade Federal de Goiás (nº 128/05).

Coleta: as amostras foram colhidas com swabs (Bionete), aplicados sobre as mucosas das duas narinas anteriores em movimentos circulares. Em seguida, os

swabs foram introduzidos em meio de transporte contendo ágar nutriente semi-sólido 0,7% (Difco) e encaminhados para o laboratório III da UNIP-Campus Flamboyant.

Isolamento de *Staphylococcus*: cada amostra foi semeada em meio seletivo-indicador, o ágar Manitol-Salgado, seguido de incubação aeróbica por 48 horas à temperatura de 37°C.

Identificação de *Staphylococcus aureus*: as colônias bacterianas fermentadoras de manitol, foram submetidas à análise morfo-tintorial (coloração de Gram), teste da catalase e identificadas utilizando o teste de coagulase.

Perfil de sensibilidade dos *Staphylococcus aureus* à oxacilina (1

mcg) e à vancomicina (30 mcg): os *Staphylococcus aureus* isolados foram submetidos quanto à sensibilidade à oxacilina e à vancomicina, utilizando o método de Kirby-Bauer (teste de difusão de discos).

RESULTADOS

Os resultados de 300 amostras avaliadas de fossas nasais, de profissionais e pacientes do Hospital de Doenças Tropicais e Hospital e Maternidade Nossa Senhora de Lourdes de Goiânia, foram que 28% (84) foram portadores de *Staphylococcus aureus* (Quadro 1, Figura 1).

O perfil de sensibilidade à oxacilina das 84

Quadro 1. Frequência de portadores nasais de *Staphylococcus aureus* no Hospital de Doenças Tropicais e no Hospital e Maternidade Nossa Senhora de Lourdes de Goiânia.

População	<i>Staphylococcus aureus</i>		Total
	Presente n° (%)	Ausente n° (%)	
Enfermeiros	27 (27,00)	73 (73,00)	100
Pacientes	38 (34,23)	73 (65,76)	111
Funcionários	19 (21,35)	70 (78,65)	89
Total	84 (28,00)	216 (72,00)	300

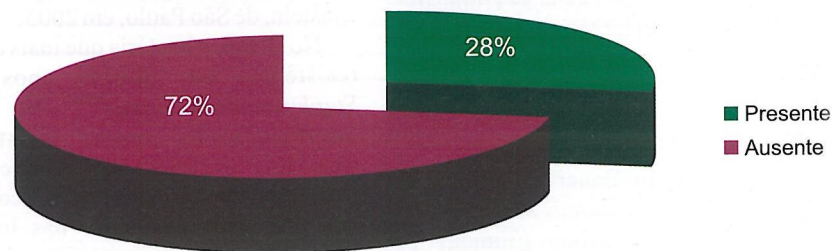


Figura 1. Frequência de portadores nasais de *Staphylococcus aureus* no Hospital de Doenças Tropicais e no Hospital e Maternidade Nossa Senhora de Lourdes de Goiânia.

Quadro 2. Teste de sensibilidade de *Staphylococcus aureus* à oxacilina (1mcg) isolados do Hospital de Doenças Tropicais e do Hospital e Maternidade Nossa Senhora de Lourdes de Goiânia.

Antibiótico	Resistência n°(%)	Sensibilidade n° (%)	Total
Oxacilina (1mcg)	15 (17,85)	69 (82,15)	84 (100)

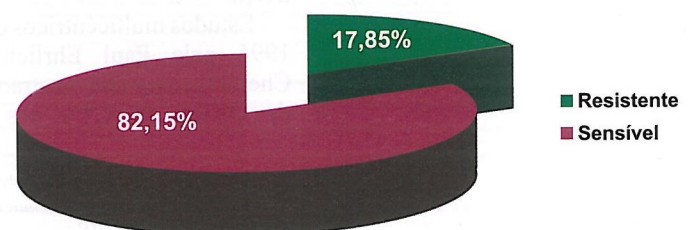


Figura 2. Teste de Sensibilidade de *Staphylococcus aureus* à oxacilina (1mcg) isolados do Hospital de Doenças Tropicais e do Hospital e Maternidade Nossa Senhora de Lourdes de Goiânia.

Quadro 3. Frequência de portadores nasais de *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina (30mcg) no Hospital de Doenças Tropicais e no Hospital e Maternidade Nossa Senhora de Lourdes de Goiânia.

Antibiótico	Resistência n°(%)	Sensibilidade n°(%)	Total
Vancomicina (30mcg)	5 (6,0)	79 (94,0)	84 (100)

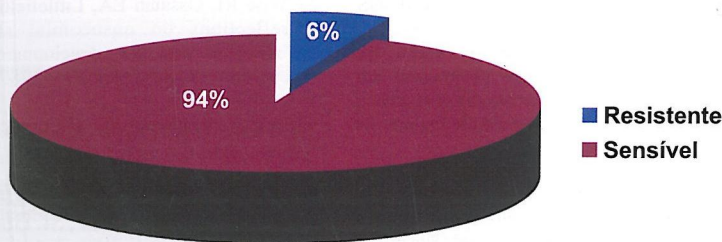


Figura 3. Teste de Sensibilidade de *Staphylococcus aureus* à vancomicina (30mcg) isolados do Hospital de Doenças Tropicais e do Hospital e Maternidade Nossa Senhora de Lourdes de Goiânia.

of Kirby-Bauer was used to verify the susceptibility to *S. aureus* in relation to oxacillin (30 mcg) and vancomycin (1 mcg). The results were that nasal colonization by ORSA was seen in 17, 85% (15) and VRSA in 6, 0% (5).

UNITERMS

Staphylococcus aureus, Nosocomial infection, Microbial resistance.

Agradecimentos

À Vice-Reitoria de Pós-graduação e Pesquisa da UNIP pelas bolsas de pesquisa para docente, discente e pelo apoio técnico-científico.

Aos Diretores e funcionários do Hospital de Doenças Tropicais e Maternidade Nossa Senhora de Lourdes de Goiânia, que nos possibilitaram a realização das coletas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ayliffe GAJ. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 1997;24:74-9.
- Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and long-term care facilities: microbiology, epidemiology, and preventive measures. Infect. Control Hosp Epidemiol 1992;13:725-37.
- Boyce JM, Opal SM, Potter-Boyonoe G, Medeiros AA. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital after exposure to a health care worker with chronic sinusitis. Clin Infect Dis 1993;17:496-504.
- Boyce JM, Jackson MM, Pugliese G, Batt MD, Fleming D, Garner JS, Hartstein A, Kauffman CA, Simmons M., Weinstein R., Williams COB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA): a briefing for acute care hospitals and nursing facilities. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;15:105-15.
- Brun-Buisson C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: evolution and epidemiology, clinical impact, and prevention. Pathol Biol 1998;46:227-34.
- Freitas MR. Análise de custo-efetividade das medidas para prevenção e controle de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina em unidade de terapia intensiva. Tese. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2000. 112 p.
- Freitas CC, Espósito RC, Caballido JM, Aragão TVG. Resistência e tolerância a antibióticos em cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas de pacientes do HUAP-UFF. RBM Rev Brás Méd 1989;46:314-6.
- Frenay HMF, Peerbooms PGH, Van Leeuwen VJ, Ynne JA, Verhoef J, Hendriks WDH, Cools HJM. Nursing home: not a source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Netherlands. Clin Infect Dis 1994;19:213-4.
- Furlaneto L, Sobrinho SK, Zaniboni L, Perin CT, Hernandez ES, Oliveira M T. Incidência e

amostras de *Staphylococcus aureus* isoladas das fossas nasais, 17,85% (15) mostraram ser resistentes e 82,15% (69) foram sensíveis (Quadro 2, Figura 2).

Foi analisada a frequência de portadores nasais de *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina. Das 84 amostras de *Staphylococcus aureus* 6,0%(5) foram resistentes e 94,0%(79) sensíveis à vancomicina (Quadro 3, Figura 3).

DISCUSSÃO

A história do tratamento do *Staphylococcus aureus* iniciou com a penicilina, em 1942. Na quinta edição do livro de Goodman & Gilman editado em 1977, a penicilina G se mantinha como a primeira indicação para o tratamento das cepas penicilina-sensíveis, as oxacilinas e as vancomicinas para as cepas meticilino-resistentes. Em 1996, a penicilina G deixou de ser indicada para o tratamento do *Staphylococcus aureus*⁶.

Neste trabalho, realizado em Goiânia, 17,85% dos *Staphylococcus aureus* foram oxacilino-resistentes. Alguns relatos no Brasil mostraram 12,2% de *Staphylococcus aureus* oxacilino-resistentes em São Paulo, 21,6% de resistência em Fortaleza, 28,6% na Paraíba, 32,7% no Rio Grande do Sul, 29% nos Estados Unidos, 30% nos Países de Gales^{6,8,16,21}. Tem sido alcançados proporções maiores de resistência dos *Staphylococcus aureus* à oxacilina no Paraná com 58%, Porto Alegre 57%, Senegal 66,4% e 67,3% no Japão^{9,13,16,18,21,22}.

Os *Staphylococcus aureus* oxacilina-resistentes parecem estar seguindo o

caminho percorrido pelos microrganismos resistentes à penicilina.

Em pouco mais de 20 anos a indicação para o uso de vancomicina somente em infecções oxacilino-resistentes, tende a se tornar sem efeito, pela resistência elevada à oxacilina alcançados pelos *Staphylococcus aureus*.

O primeiro episódio de *Staphylococcus aureus* vancomicina resistente foi detectado no Japão em 1996 e mais tarde nos Estados Unidos, França, Hong-Kong e tolerância em São Paulo^{9,12,21}.

Essa pesquisa confirmou 6% de *Staphylococcus aureus* vancomicina-resistentes em Goiânia, alertando uma vigilância centrada e desafios a serem enfrentados pelas comunidades médicas e pelos pesquisadores-científicos.

SUMMARY

The microbial resistance is a crescent global problem which demands a world effort, including the use of antibiotics in order to minimize the selective pressure and prevent its dissemination. The objective of this study was to examine the prevalence of oxacillin resistant *Staphylococcus aureus* (ORSA) and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) in patients and professionals of the public health assistance in hospitals-schools of Goiânia which include Tropicals Hospital Diseases (HDT) and Maternity Nossa Senhora de Lourdes. Three hundred (300) samples were analyzed through intranasal and it was confirmed the presence of *S. aureus* in 28% (84) of them. The method

- determinação do perfil de sensibilidade de cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas da microbiota natural das fossas nasais e orofaringe de acadêmicos do curso de Enfermagem. Rev Inst Ciênc Saúde 2005;23 (1):7-10.
10. Hanaki H, Iabischinski H, Inaba Y, Kondo N, Murakami H, Hiramatsu K. Increase in glutamine non-amidated mucopeptides in the peptidoglycan of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain Mu50. J Antimicrob Chemother 1998;42:315-20.
 11. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito, T., 2001. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol 2001;9:486-93.
 12. Oliveira GA, Okada S, Guenta RS, Mamizuka M. Avaliação da tolerância à vancomicina em 395 cepas hospitalares de *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina. J Brás Pat 2001;36(2):96-102.
 13. Inaba Y, Hiramatsu K. Emergence of hetero-VRSA strains in Japanese hospitals and its countermeasure. Nippon Rinsho 1998;56:2699-705.
 14. Layton MC, Hierholzer WJr, Patterson JE. The evolving epidemiology of MRSA at a university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:12-7.
 15. Lyon BR, Skurray R. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: genetic basis. Microbiol Rev 1987;51:88-134.
 16. Marples RR, Cooke EM. Current problems with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infec 1998;11:381-92.
 17. Marques AR, Petrillo V, Hoefelhk. Ocorrência de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina em hospital universitário no Brasil. Rev AMRIGS 1989;33:202-4.
 18. Pereira MSV. Atividade in vitro de fluoroquinolonas e ação sobre plasmídeos em amostras de *Staphylococcus aureus* humanas e bovinas. Recife. Tese Universidade Federal de Pernambuco. 2000. 135 p.
 19. Santos KR, Fonseca LS, Gontijo Filho P P. Emergence of high-level mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Brazilian University Hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:813-6.
 20. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Gylopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus*. Working Group. N Engl J Med 1990;340:493-501.
 21. Spiandorello WP, Morsh F, Sebben S, Spiandorello F S. A resistência do *Staphylococcus aureus* à oxacilina em hospital de Caxias do Sul. AMRIGS 2000;44(3,4):120-5.
 22. Wenzel RO, Reagan DR, Bertino JS, Baron EJ, Arias K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak: a consensus panels, definition and management guidelines. Am J Infect Control 1998;26:102-10.
 23. Wise RI, Ossman EA, Littlefield DR. Personal reflections on nosocomial staphylococcal infections and the development of hospital surveillance. Rev Infect Dis 1989;11:1005-19.

AUTOR RESPONSÁVEL

Idalina Thiomi Inumaru Nojimoto
Rua T-35 Qd 105, Lt 17, St. Bueno
Goiânia - Goiás CEP: 74.223-230
E-mail: idanojimoto@hotmail.com

Recebido para publicação: 26/03/2008
Aceito para publicação: 08/05/2008