

***Staphylococcus aureus* METICILINA RESISTENTE: UM DESAFIO PARA A SAÚDE PÚBLICA**

Laís Monteiro Sales^{1*} & Tatiane Mendes da Silva²

¹ Biomédica do quadro efetivo do Hospital Municipal Antonio Carneiro Valadares, João Pinheiro-MG.

² Enfermeira.

* autor para correspondência: laissa88@yahoo.com.br

RESUMO

Os *Staphylococcus aureus* são bactérias naturalmente presentes em cerca de um terço da população. As cepas que apresentam resistência à meticilina são denominadas MRSA (*Staphylococcus aureus* meticilina resistente). As mesmas têm sido relatadas como a principal causa de infecções nosocomiais na América Latina, tendo a incidência crescente também na comunidade. O padrão de virulência e as dificuldades encontradas no tratamento das infecções causadas por essas bactérias têm feito da sua disseminação um grave problema de saúde pública. Diante disso, o objetivo deste estudo foi de esclarecer alguns aspectos relacionados ao surgimento, disseminação e controle das mesmas.

Palavras chave: *Staphylococcus aureus*; resistência; meticilina.

ABSTRACT

The *Staphylococcus aureus* bacteria are naturally present in about one third of the population. The strains that are resistant to methicillin are called MRSA (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*). They have been reported as the leading cause of nosocomial infections in Latin America, and also the increased incidence in the community. The pattern of virulence and the difficulties in treating infections caused by these bacteria have done its spread a serious public health problem. Thus, the objective of this study was to clarify some aspects related to the emergence, spread and control of them.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; resistant; methicillin.

1 - Introdução

Os *Staphylococcus aureus* são microorganismos comumente encontrados na pele e na cavidade nasal da população. (RAZERA *et al.*, 2009; COIA *et al.*, 2006, WERTHEIM e VOS, 2005 *apud* MOURA *et al.*, 2010; SANTOS, 2007) Essa colonização determina o estado de portador ou portador assintomático, uma vez que a presença da bactéria no organismo do hospedeiro não ocasiona lesões aparentes. (CDC, 1999; CDC, 2000 *apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006)

Mesmo sendo considerado parte da flora natural do ser humano, em algumas condições o *S. aureus* pode tornar-se patogênico e causar uma ampla variedade de infecções, sendo o responsável por diversas infecções nosocomiais e comunitárias. Tais episódios são desencadeados pela ruptura da barreira cutânea ou queda da imunidade. (ALTEMEIER,

CULBERTSON e VETO, 1955, BARRAVIERA 1994, FERREIRA, GONÇALVES e ASSIS, 1985 *apud* GELATTI *et al.*, 2009^a; GELATTI *et al.*, 2009) A relação entre colonização e infecção ainda não é compreendida em sua totalidade, mas sabe-se que está associada a fatores intrínsecos do hospedeiro e também à cepa de *S. Aureus* que o mesmo está carregando. (GORWITZ, 2008)

As infecções causadas por essa bactéria frequentemente acometem a pele e subcutâneo, sendo muito comum sua associação com dispositivos e aparelhos implantados, especialmente em pacientes cujo sistema imunológico encontra-se debilitado, bem como em crianças e idosos. (BROOKS *et al.*, 2000 *apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006) Algumas dessas infecções têm caráter agudo e podem gerar focos metastáticos, disseminando para outros tecidos. Há ainda o risco de infecções “mais graves como bacteremia, pneumonia, osteomielite, endocardite, miocardite, pericardite, meningite, abscessos musculares e cerebrais.” (GELATTI *et al.*, 2009^a, p. 458) É válido lembrar que estes últimos são episódios frequentemente associadas com alta morbidade e mortalidade. (JONES, 2003 *apud* CASTELLANO GONZALEZ *et al.*, 2005)

Cerca de um terço da população possui essa bactéria como parte da flora transitória da pele, (CDC, 2007 *apud* RAZERA *et al.*, 2009) constituindo uma importante fonte de infecção para o próprio indivíduo ou para outras pessoas. (AZULAY e AZULAY, 1997 *apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006) Estima-se que cerca de 11% a 43% dos pacientes colonizados adquirem infecção. (LOWY, 1998 *apud* GELATTI *et al.*, 2009^a) Já a transmissão de pessoa para pessoa pode ocorrer por contato direto, sendo muito comum no ambiente hospitalar, onde os trabalhadores da área de saúde podem contaminar suas mãos ao prestar assistência a pacientes portadores persistentes ou manusear objetos colonizados e subsequentemente transmitir o organismo para outros pacientes. (ELLIOT *et al.*, 2002, TAMMELIN *et al.*, 2003 *apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006)

Os isolados de *Staphylococcus aureus* que apresentam resistência aos antibióticos betalactâmicos (oxacilina, penicilina e amoxicilina) são denominados MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). (ZETOLA *et al.*, 2005 *apud* RAZERA *et al.*, 2009; GELATTI *et al.*, 2009^a)

Atualmente o MRSA é a principal causa de infecções nosocomiais na América Latina, e sua prevalência em infecções adquiridas na comunidade não pára de crescer. (GUZMÁN BLANCO-M e MEJÍA, 2009 *apud* RODRIGUEZ-NORIEGA e SEAS, 2010) Estima-se que, já na década de 90, 2,9% dos *S. aureus* isolados eram resistentes à meticilina. Em 2000, a prevalência era de 19% e, três anos depois, em 2003 já era de 62,4%. (PURCELL e FERGIE, 2005 *apud* RAZERA *et al.*, 2009) Deve-se ressaltar também que as infecções causadas por MRSA apresentam alto índice de letalidade, muito superior ao que ocorre em infecções estafilocócicas causadas por cepas não resistentes. (KLEVENS *et al.*, 2007 *apud* MOURA *et al.*, 2010)

O aumento nas taxas de incidência e a recém-observada mudança no padrão epidemiológico das cepas MRSA, ao lado da dificuldade do tratamento das infecções causadas por essa bactéria têm colocado a mesma em posição de destaque dentre os microorganismos de importância médica e têm também feito dela um verdadeiro desafio à saúde pública mundial. Esse panorama por si só justifica a realização deste estudo, que se propôs a realizar uma revisão literária a cerca dos MRSA, com o objetivo de esclarecer alguns aspectos relacionados ao surgimento, disseminação e controle dos mesmos. Para tanto foram consultadas as bases de dados Scielo e Bireme, dando-se preferência à trabalhos publicados nos últimos dez anos, que oferecem dados mais atuais sobre o tema.

2 - Desenvolvimento

O *Staphylococcus aureus* é considerado o principal agente etiológico de infecções nosocomiais e comunitárias. Esta bactéria, pertencente ao grupo dos cocos gram-positivos, pode ser facilmente encontrada na pele e nas fossas nasais de indivíduos saudáveis. (SANTOS, 2007)

Além das narinas, a bactéria pode colonizar também a garganta, intestinos, (BANNERMAN, 2003, CARVALHO *et al.*, 2005, CAVALCANTI *et al.*, 2005 *apud* SANTOS, 2007), a região perineal e trato urinário, regiões umbilical, axilar e interpododáctila (CAVALCANTI *et al.*, 2006), além de feridas abertas. (ANDRADE, LEOPOLDO e HAAS, 2006) Embora as narinas apresentem o maior índice de colonização, a disseminação poderá ocorrer de qualquer dos sítios, provocando doença e transmissão a outros indivíduos. (AZULAY e AZULAY, 1997 *apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006) É válido lembrar que, devido à sua capacidade de resistir à dessecação e ao frio, o *S. aureus* consegue permanecer viável por longos períodos em partículas de poeira, o que torna sua distribuição ainda mais ampla. (CAVALCANTI *et al.*, 2006)

As doenças provocadas pelo *S. aureus* “vão desde uma simples infecção (espinhas, furúnculos e celulites) até infecções graves (pneumonia, meningite, endocardite, síndrome do choque tóxico, septicemia e outras)” (SANTOS, 2007), sendo que a maioria delas é proveniente de fonte endógena. (PERL *et al.*, 2002 *apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006) As mesmas estão freqüentemente associadas a dispositivos e aparelhos implantados, principalmente em pacientes cuja imunidade já está comprometida, seja por outras patologias ou condições fisiológicas, como idade. (BROOKS *et al.*, 2001 *apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006)

Por estar normalmente na pele, o *S. aureus* pode infectar pacientes que fazem uso de cateteres endovenosos, quando a bactéria pode invadir a corrente sanguínea através do local onde o cateter foi implantado. Essa invasão pode desencadear uma séria bacteremia, sobretudo se cepas MRSA estiverem envolvidas na colonização. (GOSBELL, 2005 *apud* SANTOS, 2007) Vale ressaltar ainda que as feridas cirúrgicas contaminadas aumentam potencialmente a ocorrência de infecções sistêmicas, haja vista o freqüente isolamento de *S. aureus* das mesmas. (SANTOS, 2007)

A transmissão pode se dar por contato direto. (CDC, 2001 *apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006) O indivíduo que carrega a bactéria na cavidade nasal tem maior propensão à colonização das mãos, e, por conseguinte, à se tornar uma fonte de infecção. Deste modo, especialmente no ambiente hospitalar, deve-se estar atento ao fato de que, os pacientes, os visitantes e até os profissionais podem ser portadores de *S. aureus* e, por conseguinte, representam riscos para disseminação dessa bactéria. Há que se destacar aqui a transmissão cruzada, na qual os trabalhadores da área de saúde (ELLIOT *et al.* 2002 *apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006) ao atender pacientes portadores persistentes ou manusear objetos contaminados, podem se contaminar e carrear a bactéria para outros pacientes. (TAMMELIN, 2003 *apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006)

Estudos apontam ainda que a colonização nasal também favorece a transmissão aérea desse microorganismo, (REAGAN *et al.*, 1991, CAVALCANTI *et al.*, 2005, CARVALHO *et al.*, 2005 *apud* SANTOS, 2007) entretanto, as transmissões ambientais e por vias aéreas estão reservadas à situações específicas como, por exemplo, unidades de queimados e UTIs. (CPS-IDIC, 2001 *apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006)

O portador de *S. aureus* é uma peça importante na cadeia infecciosa, sendo o maior fator de risco para desenvolvimento de infecções hospitalares e adquiridas na comunidade, assunto esse que será discutido mais adiante. (VANDENBERGH e VERBRUGH, 1999 *apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006)

2.1 - O uso irracional de antibióticos e a problemática da multirresistência

O uso indiscriminado de antimicrobianos é um fator determinante no surgimento de microorganismos multirresistentes e, por conseguinte, na elevação dos custos das internações. As principais circunstâncias que levam à utilização inadequada de antimicrobianos estão: o desconhecimento das doenças infecciosas, a imprecisão do diagnóstico e a não conscientização dos profissionais a cerca da seriedade do problema da resistência bacteriana. (ANVISA, 2004; ANDRADE, LEOPOLDO e HAAS, 2006)

Vários fatores estão envolvidos na relação entre o antimicrobiano, o microorganismo e o paciente. Assim, muitas vezes é fundamental a análise conjunta da situação por parte do médico e do microbiologista para que a conduta terapêutica adotada seja a mais correta possível. (AMYES e GEMMEL, 1997, MENEZES *et al.* 2003a *apud* MENEZES *et al.* 2003, 2007)

Embora a gravidade do problema seja mais evidenciada no ambiente hospitalar, as conseqüências do uso abusivo de antimicrobianos na comunidade já podem ser sentidas através da emergência de cepas de pneumococos multirresistentes associada ao uso abusivo de penicilinas. A preocupação maior com as cepas nosocomiais se deve ao aparecimento de cepas bacterianas resistentes a diversos antibióticos, o que implica no prognóstico do paciente e nos gastos com a internação. (ANVISA, 2004)

Dentro do hospital, os antimicrobianos representam a principal arma na prevenção das infecções, sendo fundamental que se conheçam os microorganismos mais prevalentes para cada setor do hospital, sua susceptibilidade aos diversos antibióticos, e o resultado das culturas de cada infecção, fatores esses que irão nortear o diagnóstico e definir o tratamento mais adequado para determinada infecção (ANVISA, 2004; MENEZES *et al.*, 2007), impedindo que a problemática da multiresistência constitua uma ameaça também para a indústria farmacêutica, que, do contrário, pode ficar sem resposta terapêutica. (VINCENT, 2003, PILONETTO *et al.*, 2004, MARTINS *et al.*, 2004, CEPEDA *et al.*, 2005 *apud* ANDRADE, LEOPOLDO e HAAS, 2006)

Não se pode negar que a necessidade da descoberta de novos antibióticos para o tratamento das cepas multirresistentes é imperiosa, (LOWY, 1998, TAVARES, 2002 *apud* SANTOS *et al.*, 2007), no entanto, mais urgente ainda é que haja uma conscientização dos profissionais da saúde em relação a esse grande problema. É fundamental que a prescrição e uso de antimicrobianos seja rigidamente controlada, através de equipe composta por profissionais representantes de diversas classes: infectologistas, microbiologistas e farmacêuticos. Essa prática favorece não só a redução dos gastos com as internações, mas principalmente a prevenção do surgimento de microorganismos multirresistentes e, em especial, o enriquecimento no tratamento dos pacientes. (ANVISA, 2004)

2.2 - As cepas MRSA: Surgimento e disseminação

Nos últimos 20 anos, cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) vêm se destacando como os grandes vilões entre as bactérias responsáveis por infecções nosocomiais. (HERNANDEZ VADELL *et al.*, 2003) Essa bactéria apresenta uma particularidade que a coloca em vantagem: a capacidade de produzir colonização intermitente, que pode evoluir para infecção com diferentes graus de gravidade. (DOSSI, ZEPEDA e LEDERMAN, 2007, HERRERA, OCHOA e PADILLA *apud* CASTRO-OROZCO *et al.*, 2010) Existem ainda evidências de que alguns isolados MRSA podem ser resistentes a outros antibióticos como a tetraciclina, cloranfenicol, lincosamidas, macrolídeos, aminoglicosídeos,

e até mesmo as quinolonas. (HIDALGO *et al.*, 2008, LONDOÑO, ORTIZ e GAVIRIA, 2006 *apud* CASTRO-OROZCO *et al.*, 2010)

Outro fator que faz do MRSA um grande problema é a alta letalidade das suas infecções que, em geral, é maior que a provocada pelos *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina, (ASENSIO *et al.*, 2006, ROMERO-VIVAS *et al.*, 1995 *apud* MOREIRA *et al.*, 1998) variando entre 4,5 a 50%. (BOYCE *et al.*, 1991, LOCKSLEY *et al.*, 1982, JAMBON *et al.*, 1993, PUJOL *et al.*, 1994, COELLO *et al.*, 1994, JERNINGAN *et al.*, 1995 *apud* MOREIRA *et al.*, 1998)

Primeiramente, as infecções causadas por *S.aureus* eram facilmente tratadas com penicilina, mas, já no início da década de 60, começaram a surgir as primeiras cepas resistentes à esse antibiótico. (JEVONS, 1961, PARKER e HEWITT, 1970 *apud* MOREIRA *et al.*, 1998) A alternativa encontrada foi a criação de uma penicilina semi-sintética: a meticilina, que era resistente à ação das beta-lactamases produzidas pelo *S. aureus*, capazes de hidrolisar o anel betalactâmico da penicilina, tornando-a inativa. Ainda assim, surgiram isolados resistentes não só a esse antimicrobiano, como também a todos os antimicrobianos beta-lactâmicos. (LOWY, 1998 *apud* GELATTI *et al.*, 2009) Com o rápido avanço dessas cepas no ambiente hospitalar, a frente de combate às infecções por MRSA ficou restrita aos glicopeptídios vancomicina e teicoplanina. (SANTOS *et al.*, 2007)

Os mecanismos pelos quais o *S. aureus* pode desenvolver resistência são muitos: bomba de efluxo, inativação de aminoglicosídeos e modificação nas PBPs - Proteínas ligadoras de penicilinas e, em especial, uma alteração em PBP-2 (proteína ligadora à penicilina), que confere resistência a todos os beta-lactâmicos, originando cepas MRSA. (ITO *et al.*, 2003 *apud* SILVA *et al.*, 2009).

A prevalência das infecções causadas por essas cepas só vem aumentando. Segundo os estudos de Purcell e Fergie, em um período de 10 anos, a mesma saltou de 2,9% (1990) para 19% em 2000 e, logo em seguida, em 2003, já triplicou. Outros estudos apontam para prevalência de 53% de *S. aureus* meticilina-resistente. (COHEN e KURZROCK, 2004 *apud* RAZERA *et al.*, 2009) As prevalências relatadas no Brasil variam de 26,6 a 71% no ambiente hospitalar. (LEVY *et al.*, 1991, NUNES *et al.*, 1994, REZENDE *et al.*, 1994, COSTA, *et al.*, 1994 *apud* MOREIRA *et al.*, 1998) Há ainda a possibilidade de transmissão interhospitalar de cepas MRSA, como foi evidenciado através de estudos como o de Sader *et al.*, (1994), que encontrou uma cepa MRSA de origem comum entre várias instituições de saúde. (MOREIRA *et al.*, 1998)

Embora até pouco tempo atrás tais infecções se encontrassem reservadas ao ambiente hospitalar, a sua incidência na comunidade têm crescido muito nos últimos anos. (FERREIRA, GONÇALVES e ASSIS, 1985 *apud* GELATTI *et al.*, 2009) Epidemiologicamente, cepas MRSA oriundas de hospitais são denominadas HA-MRSA (MRSA oriundos de hospital). (ZETOLA *et al.*, 2005 *apud* RAZERA *et al.*, 2009) Já os isolados clínicos de MRSA sem os tradicionais fatores de risco, associados ou adquiridos na comunidade são definidos como CA-MRSA. O critério utilizado para essa classificação é o seguinte: se as cepas forem coletadas de pacientes ambulatoriais, ou coletadas até 48 horas após admissão hospitalar, são consideradas CA-MRSA (MRSA oriundos de comunidade). Nesse caso, “fatores de risco, como hospitalização recente, procedimentos cirúrgicos, uso de cateter venoso ou dispositivos intravasculares e cutâneos de longa permanência e internação em casa de repouso, devem ser excluídos.” (GRAHAM, LIN e LARSON, 2006 *apud* GELATTI *et al.*, 2009, p. 502)

Uma vez que o *S. aureus* tende a causar infecção principalmente em pacientes cujo sistema imunológico está debilitado, a altas taxas de incidência não se restringem a países de baixa renda, à exemplo do que se observa em várias outras doenças infecciosas. Os estudos relacionados à epidemiologia desse patógeno têm se concentrado cada vez mais em unidades

que comportam pacientes imunodeprimidos (LIZIOLI *et al.*, 2003 *apud* MASUNARI e TAVARES, 2006), que passaram por procedimentos cirúrgicos (MCDONALD *et al.*, 2003 *apud* MASUNARI e TAVARES, 2006), transplantados (DESAI *et al.*, 2003 *apud* MASUNARI e TAVARES, 2006) e unidades de queimados. (FUCHS *et al.*, 2002 *apud* MASUNARI e TAVARES, 2006)

As manifestações clínicas das infecções causadas por MRSA variam amplamente, podendo apresentar-se sob a forma de acometimento cutâneo, que é a forma mais comum (94% dos casos) ou manifestações mais severas como o choque séptico. (PURCELL e FERGIE, 2005, DIETRICH, AULD e MERMEL, 2004, MA *et al.*, 2005 RAZERA *et al.*, 2009) Dentre as lesões cutâneas, prevalecem os abscessos e as furunculoses. (COHEN e KURZROCK, 2004 *apud* RAZERA *et al.*, 2009)

Sabe-se que, no ambiente intra-hospitalar, o principal fator de risco de infecção por MRSA é a transmissão de MRSA entre pacientes, (SAFDAR e MAKI, 2002 *apud* ALVAREZ, LABARCA e SALLES, 2010) sendo que o transporte nasal destes isolados representam a principal fonte para a dispersão no ambiente hospitalar. (BOYCE, 2000, LEIBOVICI *et al.*, 2000, GOPAL, 1998, CASEWELL, 1998 *apud* HERNANDEZ VADELL *et al.*, 2003)

Outros fatores de risco estão relacionados com a aquisição deste microrganismo: hospitalização prolongada, cirurgia, ficar em unidades de terapia intensiva, o uso irracional de antibióticos e a proximidade com a equipe médica ou outros pacientes colonizados, ou infectados com MRSA, (HERNANDEZ VADELL *et al.*, 2003) gravidade da doença de base e procedimentos invasivos. (DUNKLE *et al.*, 1981, LOWY, 1998 *apud* GELATTI *et al.*, 2009^a)

Há ainda o problema da contaminação ambiental. É importante ressaltar que MRSA pode permanecer viável em várias superfícies por semanas e até meses, (NEELY e MALEY, 2000 *apud* ALVAREZ, LABARCA e SALLES, 2010) aumentando assim o risco de transmissão. A contaminação do ambiente hospitalar por bactérias gram-positivas como MRSA especialmente em situação epidêmica, tem sido frequentemente descrita: (BOYCE *et al.*, 1997 *apud* FERREIRA *et al.*, 2011)

“A proporção de superfícies hospitalares contaminadas com MRSA tem variado consideravelmente de 1% a 27% em quartos hospitalares a 64% de superfícies em Unidades de Queimados com pacientes portando MRSA (BOYCE, 2007 *apud* FERREIRA *et al.*, 2011) Por conseguinte, a contaminação ambiental pode contribuir na transmissão de microrganismos epidemiologicamente importantes na gênese de infecções hospitalares.” (FERREIRA *et al.*, 2011, p. 162)

Em numerosos estudos, MRSA e outros microorganismos multirresistentes, foram isolados tanto das mãos e luvas, aventais e outros instrumentos usados por profissionais de saúde envolvidos no cuidado de pacientes infectados ou colonizados por esses agentes. (OPAL *et al.*, 1990, ZACHARY, BAYNE e MORRISON *et al.*, 2001, BOYCE *et al.*, 1997, BOYCE e CHENEVERT, 1998 *apud* ALVAREZ, LABARCA e SALLES, 2010) Instrumentos utilizados na limpeza diária dos pacientes, tais como termômetros, esfigmomanômetros, e otoscópios têm sido descritos (BROOKS, KHAN e STOICA *et al.*, 1998, SINGH *et al.*, 2002 *apud* ALVAREZ, LABARCA e SALLES, 2010) como vetores para a transmissão de agentes patogênicos, tais como MRSA e outras bactérias multirresistentes. Tal contaminação tem ocorrido tanto através de contato com o instrumento quanto indiretamente, através do contato com as mãos do pessoal de saúde. Além disso, não se pode deixar de relatar que, as novas tecnologias de comunicação também podem ser facilmente contaminadas com MRSA e produzindo um impacto significativo sobre a contaminação cruzada. (ULGER *et al.*, 2009 *apud* ALVAREZ, LABARCA e SALLES, 2010) Assim, pode-

se inferir que, como os equipamentos utilizados no manejo de pacientes podem ser contaminados com MRSA, os quartos e os objetos utilizados pelos pacientes também podem atuar como reservatórios para a transmissão de agentes resistentes. (ALVAREZ, LABARCA e SALLES, 2010)

O que se observa atualmente é que a prevalência das infecções causadas por microorganismos multirresistentes só tem aumentado. Mesmo com a implementação de medidas de controle, tais patógenos vêm representando uma verdadeira epidemia no ambiente hospitalar. (BOYCE *et al.*, 1997 *apud* FERREIRA *et al.*, 2011) No caso específico dos MRSA, a terapia antimicrobiana que vem sendo utilizada é com a vancomicina, que, embora seja eficiente no tratamento das infecções causadas pelas cepas MRSA, apresenta efeitos nefrotóxicos e ototóxicos. (MACHADO *et al.*, 2005, SRINIVASAN, DICK e PERL, 2005, VELÁZQUEZ-MEZA, 2005 *apud* SANTOS *et al.*, 2007) Além disso, o incremento na aplicação da vancomicina acabou favorecendo o surgimento de *S. aureus* e *Staphylococcus coagulase-negativo* com sensibilidade diminuída a esse antimicrobiano e a outros glicopeptídeos. (TIWARI e SEN, 2006 *apud* SANTOS *et al.*, 2007)

2.3 - A disseminação dos MRSA na comunidade e o papel do portador nessa cadeia infecciosa: um tópico à parte

Como já foi dito, as infecções provocadas por MRSA deixaram de ser um problema nosocomial e seu relato tem sido cada vez mais freqüente na comunidade. Já na década de 80 foram observados os primeiros casos de infecções por CA-MRSA, ou seja, cepas MRSA em pacientes sem fatores de risco conhecidos. Na América Latina, as primeiras cepas foram observadas em Porto Alegre, em 2002 e 2003. (RAZERA *et al.*, 2009)

Um fato que causa preocupação é que as cepas mais recentes de MRSA são claramente capazes de causar infecção em pessoas previamente saudáveis, o que facilita ainda mais sua disseminação na comunidade. (MORAN *et al.*, 2006 *apud* GORWITZ, 2008). A maioria das infecções por CA-MRSA são de pele e dos tecidos moles, e não representam uma ameaça à vida. (FRIDKIN *et al.*, 2005 *apud* GORWITZ, 2008) No entanto, algumas delas podem ser localmente severas ou podem evoluir para infecções invasivas. (PANNARAJ *et al.*, 2006 *apud* GORWITZ, 2008)

Sabe-se que o principal agente transformador nessa mudança do padrão epidemiológico é o portador de *S. aureus*, que exerce papel chave também na cadeia infecciosa, favorecendo a disseminação tanto no ambiente hospitalar quanto comunitário. (VANDENBERGH e VERBRUGH, 1999 *apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006; JONES, 2003, CÉSPEDES *et al.*, 2002, CHIANG e CLIMO, 2002 *apud* CASTELLANO GONZALEZ *et al.*, 2005).

O maior problema do portador assintomático é que, mesmo não apresentando sinais ou sintomas clínicos de doença ele constitui uma fonte potencial de infecção, e pode estar disseminando o patógeno pelos ambientes em que circula. (RODRIGUEZ-NORIEGA e SEAS, 2010) O estado de portador assintomático é ainda mais importante quando o portador é um profissional de saúde. Dada a facilidade na transmissão deste patógeno pessoa-pessoa, o profissional de saúde pode estar atuando como reservatório e fonte de infecção para os pacientes e carregando o patógeno para dentro e fora do hospital todo o tempo. (YU *et al.*, 19869, ZIMAKOFF *et al.*, 1996 *apud* CASTELLANO GONZALEZ *et al.*, 2005)

Os fatores de risco que favorecem o estado de portador são os mesmos que predispoem a transmissão de qualquer patógeno respiratório: sexo, idade, tabagismo passivo, a superlotação, falta de amamentação, o tratamento com esteróides, antibióticos ou imunossupressores, assim como a história de doenças do trato respiratório superior, seja ela infecciosa ou alérgica. (RODRIGUEZ-NORIEGA e SEAS, 2010)

Diversos estudos ratificam a influência do portador na cadeia infecciosa das cepas MRSA, relacionando as cepas encontradas nas narinas do portador às encontradas no foco da infecção. Os mesmos estudos sugerem que o estado de portador tem forte influência sobre o período de internação e a taxa de infecção. (VON EIFF *et al.*, 2001 *apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006)

Os fatores de risco para as infecções associadas ao CA-MRSA ainda não são inteiramente conhecidos, mas pode-se inferir que a admissão de pacientes ambulatoriais nas unidades de saúde modifica a epidemiologia intra-hospitalar dessa patógeno. (GELATTI *et al.*, 2009) Enquanto alguns pacientes são colonizados por *S. aureus* no momento da hospitalização, os outros são, provavelmente, colonizado durante a sua estadia no hospital. (CÉSPEDES *et al.*, 2002 *apud* CASTELLANO GONZALEZ *et al.*, 2005) Segundo Scanvic *et al.* (2001) *apud* Cavalcanti *et al.* (2006, p. 443): “a admissão de portadores é a forma mais freqüente de sua introdução em unidades de saúde e, conseqüentemente, de sua disseminação.”

As infecções por MRSA comunitário costumam ser precedidas por colonização cutânea ou nasal do hospedeiro. (ZETOLA *et al.*, 2005 *apud* RAZERA *et al.*, 2009) Sabe-se que a condição de portador de MRSA persiste por, pelo menos, três meses após a alta hospitalar. (SCANVIC *et al.*, 2001, PAPIA *et al.*, 1999 *apud* CAVALCANTI, *et al.*, 2006) Desse modo, existe a possibilidade de que muitos pacientes portadores ou infectados por CA-MRSA que não passem por triagem para MRSA, favoreçam a disseminação comunitária dessa cepa.

As cepas CA-MRSA têm características fenotípicas e genotípicas diferentes das cepas HA-MRSA. O padrão genético dos isolados CA-MRSA caracteriza-se pela presença do "cassete cromossômico estafilocócico" (SCCmec) do tipo IV ou V, que comumente determinam resistência apenas aos antimicrobianos beta-lactâmicos. Esses tipos são menores e carregam menos genes de resistência adicional do que os tipos de SCCmec mais relacionados às cepas HA-MRSA. (ITO *et al.*, 2004, MA *et al.*, 2002 *apud* GORWITZ, 2008) Assim, enquanto as cepas MRSA associadas ao ambiente hospitalar provocam grande preocupação devido às limitações de tratamento, as cepas MRSA associadas à comunidade geralmente são suscetíveis a vários outros antimicrobianos não β -lactâmicos como: clindamicina, fluoroquinolonas, e sulfametoxazol. (GLADSTONE e VAN HEYNINGEN, 1957, GILLET *et al.*, 2002 *apud* GORWITZ, 2008; VANDENESCH, *et al.*, 2003 *apud* GORWITZ, 2008)

Outra característica genética é a presença de genes responsáveis pela exotoxina leucocidina de Panton-Valentine (PVL). Essa toxina age formando poros na membrana plasmática, causando necrose e destruição de leucócitos. As cepas com essas características estão relacionadas à infecções de pele como furúnculos e abscessos, o que não impede que sejam responsáveis também por outras infecções como pneumonia e sepse grave. (LINA *et al.*, 1999 *apud* GELATTI *et al.*, 2009^a)

O aumento nas notificações de MRSA na comunidade ilustra uma mudança proeminente na epidemiologia dessas cepas, ratificando a necessidade que as instituições de saúde têm de melhorar a vigilância e medidas de controle para prevenir infecções causadas por MRSA, entre as quais, a busca ativa e a localização de portadores nasais, que contribuem significativamente para a prevenção. (HERNANDEZ VADELL *et al.*, 2003)

2.4 - As estratégias de prevenção e controle de MRSA

O padrão de virulência e as dificuldades encontradas no tratamento das infecções causadas por bactérias multiresistentes têm feito da sua disseminação um grave problema de saúde pública, estando entre as prioridades nas pesquisas epidemiológicas. Destacam-se aqui

as infecções estafilocócicas, antes facilmente controláveis, que se constituíram nos últimos anos, em uma ameaça à saúde, principalmente devido ao amplo espectro de resistência que os isolados apresentam. (NISHI, 1998, CROWCROFT, 1999, ONORATO, 1999, FUCHS *et al.*, 2002, BRENWALD e FRAISE, 2003, MAUDSLEY *et al.*, 2004 *apud* MASUNARI e TAVARES, 2006)

O controle efetivo de MRSA é baseado em um conjunto de medidas, que vão desde a firme adesão às medidas básicas de controle de infecção (tais como a higiene das mãos), a identificação precoce e isolamento de pacientes colonizados ou infectados por MRSA, bem como a descolonização em situações específicas. Este conjunto de medidas, aplicadas de forma agressiva, tornou possível para os países como a Dinamarca e a Holanda a ter as taxas mais baixas do mundo das infecções hospitalares causadas por MRSA. (EARSS, 2003, WERTHEIM, VOS e BOELEN, 2004 *apud* ALVAREZ, LABARCA e SALLES, 2010) O conhecimento dos fatores de risco, dos mecanismos de transmissão, das medidas preventivas e da epidemiologia local de MRSA, complementam bastante o cumprimento das recomendações. (ALVAREZ, LABARCA e SALLES, 2010)

A flora natural do paciente é considerada uma fonte de infecção. Assim, é possível afirmar que há a possibilidade de um profissional da equipe de saúde contaminar os pacientes ao realizar procedimentos sem a lavagem das mãos. (FELIX e MIYADAHIRA, 2009 *apud* FERREIRA *et al.*, 2011) Esse representa um dos principais mecanismos de transmissão de vários agentes bacterianos de paciente para paciente, e tem sido reconhecido como tal por mais de um século. (SEMMELWEIS, 1983 *apud* ALVAREZ, LABARCA e SALLES, 2010)

Muitas pesquisas vêm sendo feitas para determinar a estado de portador de *S. aureus* em pessoal de enfermagem e os padrões de susceptibilidade antimicrobiana dos isolados, a fim de ratificar a necessidade do controle da disseminação de cepas resistentes entre a população suscetível. (GONZÁLEZ *et al.*, 2005)

A vigilância de infecções por MRSA é importante tanto no ambiente hospitalar quanto na comunidade, devido ao perfil epidemiológico em constante mudança do MRSA. O conhecimento destes agentes, com os seus respectivos padrões de suscetibilidade, é um importante instrumento de orientação para a terapêutica antimicrobiana empírica inicial. (GUILARDE *et al.*, 2007) CA-MRSA e HA-MRSA têm diferentes padrões epidemiológicos, clínicos, microbiológicos e terapêuticos, (DAVID *et al.*, 2008 *apud* MEJÍA, ZURITA e GUZMAN-BLANCO, 2011) o que tem implicações claras para o seu manejo clínico. Assim, a exaustiva investigação clínica e microbiológica aliada às ferramentas de biologia molecular disponíveis, formam um arsenal indispensável para o controle dessa bactéria. (GELATTI *et al.*, 2009^a)

No âmbito clínico, as medidas adotadas devem estar focadas no diagnóstico precoce e tratamento adequado, medidas estas que poderão impedir a disseminação da bactéria e o surgimento de mais clones multirresistentes. (GUILARDE *et al.*, 2007)

Sabe-se que a aquisição de genes de resistência é facilitada pelo uso inadequado de drogas antimicrobianas, e disseminados via plasmídeo de resistência presentes em cepas de *S. aureus*, como descrito por Stratton (2000) *apud* Silva *et al.* (2009). Desse modo, o controle no uso de antimicrobianos atua também como fator protetor na cadeia infecciosa do MRSA. A detecção adequada e imediata de cepas de *Staphylococcus* e sua suscetibilidade a antibióticos diferentes é de suma importância para que os profissionais de saúde passem a adotar o tratamento adequado, e aplicar medidas de controle relevantes. (ZURITA, MEJÍA e GUZMAN-BLANCO, 2011).

No que diz respeito às pesquisas:

“a busca de novos antimicrobianos que sejam eficazes no tratamento de infecções causadas por bactérias multi-resistentes consideram-se basicamente a descoberta de novos alvos e a potencialização da atividade de compostos com atividade

antimicrobiana conhecida (FERNANDES *et al.*, 1999 *apud* MASUNARI e TAVARES, 2006). Com o constante avanço na área de modificação molecular ao longo dos últimos anos, a segunda alternativa mostra-se altamente viável e com grande perspectiva de sucesso, já que estudos que visam o planejamento e desenvolvimento de fármacos têm mostrado alta aplicabilidade nas mais diversas áreas de saúde.” (MASUNARI e TAVARES, 2006, p. 461)

Recomenda-se que, em áreas consideradas endêmicas para MRSA, como a UTI e a enfermaria dermatológica, sejam adotadas medidas de controle e rastreamento de rotina durante a admissão de pacientes. Essa prática mostra-se bastante eficaz em relação aos custos e benefícios. (GIROU *et al.*, 1998, CHAIX *et al.*, 1999, GIROU *et al.*, 2000 *apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006). No entanto, Scanvic *et al.*, (2001) e Papia *et al.*, (1999) *apud* CAVALCANTI, *et al.* (2006, p. 438), lembram que: “a condição de portador de MRSA persiste por, pelo menos, três meses após a alta hospitalar”. Desse modo, esses autores sugerem que, o rastreamento e seleção de portadores sejam realizados em todos os pacientes readmitidos dentro deste período. Os pacientes sabidamente portadores deverão ser isolados em enfermaria individual ou com apenas dois leitos. Em uma linha de pensamento ainda mais rígida, LUCET *et al.* (*apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006), afirmam que, os pacientes internados em UTI, com ou sem histórico de internação devem ser submetidos ao rastreamento, sugerindo que, a internação nesta unidade, por si só, já é um fator de risco para colonização.

Dentre outras medidas, a identificação precoce do portador em, no máximo, três dias após sua internação na UTI, é um meio de restringir o risco de colonização e subsequente infecção do portador, bem como de disseminação para outros pacientes e para os profissionais da área de saúde. (CAVALCANTI *et al.*, 2006)

É importante lembrar que a educação é um fator fundamental na abordagem de controle e prevenção de infecções e disseminação de MRSA. Laboratórios de microbiologia devem participar na educação dos médicos, estudantes e trabalhadores de saúde para realizar procedimentos de forma adequada. Uma boa alternativa apontada é a criação de redes de apoio regionais para fornecer apoio a longo prazo e para facilitar a introdução de novas técnicas, bem como a introdução de sistemas para avaliar a implementação das diretrizes, assegurando que as práticas adotadas e mantidas sejam as melhores e mais consistentes. (ZURITA, MEJÍA e GUZMAN-BLANCO, 2011) Vale ressaltar ainda que, com a difusão crescente das cepas CA-MRSA, é necessário aplicar não só aos profissionais da área da saúde, mas também ao público em geral as medidas para prevenir e mitigar o impacto do MRSA. (ALVAREZ, LABARCA e SALLES, 2010)

Programas mais abrangentes e coordenadas para fornecer relatórios de acompanhamento regulares são necessários para apoiar os médicos e as comissões de controle de infecção confrontados com os desafios de tratar e prevenir infecções causadas por MRSA. (ZURITA, MEJÍA, e GUZMAN-BLANCO, 2011)

As altas taxas de letalidade e o mau prognóstico, com conseqüente aumento nos custos de tratamento das infecções causadas por MRSA, além de outros fatores, ratificam a necessidade de vigilância microbiológica efetiva e investimentos em medidas preventivas, que custam menos que o total dos custos atribuídos à infecção pelo MRSA. (GIROU *et al.* *apud* CAVALCANTI *et al.*, 2006)

3 - Conclusão

O *S. aureus*, bactéria de reconhecida importância médica, tornou-se uma “bactéria-problema” no âmbito da saúde pública mundial. O amplo espectro de resistência que os isolados têm apresentado, ao lado das altas taxas de prevalência dos mesmos, têm colocado as cepas resistentes, em especial as cepas MRSA, como um verdadeiro desafio à saúde pública.

Essas cepas têm expressiva importância clínica e epidemiológica, não só em função das altas taxas de incidência de suas infecções, mas principalmente pela dificuldade encontrada no tratamento das mesmas, o que, por sua vez, implica nas taxas de letalidade, que são bem maiores quando comparadas às infecções causadas por cepas sensíveis à meticilina.

Mais recentemente tem sido observada uma importante mudança no padrão epidemiológico das infecções por MRSA: elas não são mais problemas exclusivos do ambiente hospitalar. Ocorrências de infecções por MRSA na comunidade são cada vez mais frequentes.

O que se percebe é que a necessidade da adoção de medidas de controle mais eficazes e viáveis no caso das cepas MRSA é imprescindível. A conscientização dos profissionais de saúde no tocante à prevenção das infecções hospitalares deve ser mais criteriosa, ratificando a necessidade da adoção de todas as medidas propostas, desde as mais simples, como a lavagem das mãos, até as mais complexas, como o uso racional de antimicrobianos. Vale lembrar que tal conscientização deve ser estendida também ao ambiente comunitário, em decorrência da mudança no padrão epidemiológico das cepas MRSA.

4 - Referências

ALVAREZ, Carlos; LABARCA, Jaime; SALLES, Mauro. Prevention strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America. **Braz J Infect Dis**, Salvador, 2011.

ANDRADE, Denise de; LEOPOLDO, Vanessa Cristina; HAAS, Vanderlei José. **Ocorrência de bactérias multiresistentes em um centro de Terapia Intensiva de Hospital brasileiro de emergências**. Rev. bras. ter. intensiva, São Paulo, v. 18, n. 1, Mar. 2006 .

ANVISA. **Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde. 2004. Disponível em: <www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/introducao.pdf> Acesso em: 20 Nov. 2009.

CASTELLANO GONZALEZ, Maribel J., BERMUDEZ NAVARRO, Eilyng J., ARMINDO PEROZO MENA, Lizbeth M *et al.* *Staphylococcus aureus*: estado de portador en personal de enfermería y patrones de susceptibilidad antimicrobiana. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* [online]. feb. 2005, vol.25, no.2 [citado 17 Noviembre 2011], p.72-78.

CASTRO-OROZCO, Raimundo et al . *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en niños escolares de Cartagena. **Rev. salud pública**, Bogotá, v. 12, n. 3, June 2010 .

CAVALCANTI, Silvana Maria de Moraes et al . Estudo comparativo da prevalência de *Staphylococcus aureus* importado para as unidades de terapia intensiva de hospital universitário, Pernambuco, Brasil. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 9, n. 4, Dec. 2006

FERREIRA, Adriano Menis et al . Colchões do tipo caixa de ovo: um reservatório de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina?. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v. 45, n. 1, Mar. 2011.

GELATTI, Luciane Cristina et al . Sepses por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirida na comunidade no sul do Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 42, n. 4, Aug. 2009

GELATTI, Luciane Cristina et al . *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 5, Oct. 2009 .

GORWITZ, Rachel J. Understanding the success of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains causing epidemic disease in the community. **J Infect Dis**, Atlanta, 2008, v. 197 n.2 p.179-182.

GUILARDE, Adriana Oliveira; TURCHI, Marília Dalva; MARTELLI, Celina Maria Turchi. Bacteremias em pacientes internados em hospital universitário. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 53, n. 1, Feb. 2007 .

HERNANDEZ VADELL, Ibis Trinidad et al . *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina: detección de portadores entre niños hospitalizados y niños sanos de la comunidad. **Rev Cubana Med Trop**, Ciudad de la Habana, v. 55, n. 3, dic. 2003 .

MASUNARI, Andrea; TAVARES, Leoberto Costa. Síntese e determinação da atividade antimicrobiana de derivados 5-nitro-2-tiofilidênicos frente a *Staphylococcus aureus* multi-resistente. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 42, n. 3, Sept. 2006 .

MEJIA, Carlos; ZURITA, Jeannete; GUZMAN-BLANCO, Manuel. Epidemiologia e vigilância de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina na América Latina. **Braz J Infect Dis**, Salvador, 2011 .

MENEZES, Everardo Albuquerque et al . **Frequência e percentual de suscetibilidade de bactérias isoladas em pacientes atendidos na unidade de terapia intensiva do Hospital Geral de Fortaleza.** **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 3, June 2007 .

MOREIRA, M. et al . Efeito da infecção hospitalar da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina sobre a letalidade e o tempo de hospitalização. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 44, n. 4, Dec. 1998 .

MOURA, Josely Pinto de et al . Resistência à mupirocina entre isolados de *Staphylococcus aureus* de profissionais de enfermagem. **Acta paul. enferm.**, São Paulo, v. 23, n. 3, June 2010

RAZERA, Fernanda et al . CA-MRSA em furunculose: relato de caso do sul do Brasil. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 5, Oct. 2009

RODRIGUEZ-NORIEGA, Eduardo; SEAS, Carlos. The changing pattern of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* clones in Latin America: implications for clinical practice in the region. **Braz J Infect Dis**, Salvador, 2011

SANTOS, André Luis dos et al . Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 6, Dec. 2007.

SILVA, Jackeline G. da et al . Atividade inibitória das folhas e caule de Kalanchoe brasiliensis Cambess frente a microrganismos com diferentes perfis de resistência a antibióticos. **Rev. bras. farmacogn.**, João Pessoa, v. 19, n. 3, Sept. 2009 .

ZURITA, Jeannete; MEJIA, Carlos; GUZMAN-BLANCO, Manuel. Diagnóstico e teste de sensibilidade para Staphylococcus aureus resistente à meticilina na América Latina. **Braz J Infect Dis**, Salvador, 2011 .