

# Revisão dos achados sobre Cepas *Staphylococcus aureus* resistentes no Brasil entre 2010 2013

## *Review of the findings related to staphylococcus aureus strains resistant in Brazil from 2010 to 2013*

Juliana Fernandes de Carvalho<sup>1</sup>, Fabrícia Lima Fontes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farmacêutica, Mestre em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte-UFRN

<sup>2</sup>Farmacêutica, Mestre em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN.

---

### Resumo

**Introdução:** O desenvolvimento de resistência por cepas de *Staphylococcus aureus* está diretamente ligado a falhas na terapêutica antimicrobiana, e tem como consequência a elevação nos custos com saúde. Pesquisas sobre distribuição e perfil do patógeno têm norteado a terapêutica e o uso racional de medicamentos pelo mundo. No Brasil, entretanto, há uma enorme carência de publicações oficiais sobre resistência desse micro-organismo. **Objetivo:** Esta revisão tem por objetivo buscar na literatura dados de estudos brasileiros sobre *Staphylococcus aureus* resistente aos antimicrobianos publicados no período de 2010 a 2013. **Material e Métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura a partir de artigos relevantes publicados entre os anos de 2010 e 2013 em periódicos científicos indexados nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde para avaliação estatística. **Resultados:** Foram encontrados 37 artigos no total, entretanto apenas 14 desses foram selecionados por tratarem especificamente da resistência de *Staphylococcus aureus*. A pesquisa da literatura científica revelou um número limitado de estudos que tratam de *Staphylococcus aureus* resistente. São poucas as publicações sobre o assunto nos últimos anos, sendo essas, principalmente, provenientes dos estados do sudeste e nordeste do Brasil, e em sua maioria, de origem hospitalar. **Conclusão:** A pesquisa da literatura científica revelou um número limitado de estudos que examinaram a resistência de *Staphylococcus aureus*, e foi observado que a grande maioria dos estudos estão concentrados nas regiões Sudeste e Nordeste do Brasil. O número crescente de registros/ano e publicações nas áreas de alimento e veterinária demonstra aumento da conscientização quanto à necessidade de informações sobre estafilococos resistentes.

**Descritores:** Revisão; Resistência microbiana a medicamentos; *Staphylococcus aureus*; Brasil.

### Abstract

**Introduction:** The development of resistance by *Staphylococcus aureus* strains is directly linked to antimicrobial therapy failures. Its major consequences are increased healthcare costs. Research has guided the therapy and the rational use of drugs worldwide regarding the pathogen distribution and profile. In Brazil, however, there is a huge lack of official publications regarding the resistance of this microorganism. **Objective:** The purpose of this review of the literature is to document the known evidence of Brazilian data regarding the bacterial drug resistance of *Staphylococcus aureus* in articles published from 2010 to 2013. **Material and Methods:** We searched the Virtual Health Library for relevant studies for a period spanning 2010-2013. **Results:** A total of 37 articles were retrieved. After a full-text review, we included 14 articles addressing specifically the resistance of *Staphylococcus aureus*. In recent years, we could observe the presence of a few publications on the subject. The publications were mainly from the States of Southeastern and Northeastern of Brazil. Most publications are of hospital origin. **Conclusion:** A search of the scientific literature revealed a limited number of studies that examined the resistance of *Staphylococcus aureus*. The vast majority of studies are concentrated in the Southeastern and Northeastern regions of Brazil. Food and veterinary areas show an increasing number of records/year and publications. This demonstrates an awareness-raising in the need for information regarding antibiotic-resistant *Staphylococci*.

**Keywords:** Review; Microbial drug resistance; *Staphylococcus aureus*; Brazil.

---

Recebido em 19/04/2014

Aceito em 29/06/2014

Não há conflito de interesse

## Introdução

Antibióticos são produtos do metabolismo secundário microbiano com finalidade de defesa, promovendo a morte ou a inibição do crescimento de outros micro-organismos. A descoberta dessas substâncias, aliada ao reconhecimento do potencial como agente terapêutico, concretizou um grande marco na área de saúde, se consolidando no cenário da II Guerra Mundial, onde o tratamento de infecções de feridas era crítico para sobrevivência dos remanescentes da guerra<sup>(1)</sup>.

Desde a descoberta da penicilina, em 1928, o tratamento mais comum e eficaz de doenças infecciosas baseia-se na neutralização do patógeno por antibioticoterapia<sup>(2-3)</sup>. O número de moléculas antibióticas usadas na rotina médica teve pouco ou nenhum crescimento. As inovações nesse campo ocorrem essencialmente por “melhoramento” da molécula ativa, com adição de radicais, visando tanto a ampliação do espectro quanto melhorias nas propriedades tecnológicas: ação em maior número de micro-organismos e efeitos adversos reduzidos ou características que prejudiquem sua formulação como medicamento. O advento da resistência microbiológica impôs a necessidade de pesquisa de moléculas inéditas, para suprir a utilização dos ativos que vinham ficando obsoletos em virtude da seleção dos micro-organismos<sup>(4)</sup>. As pesquisas em novos compostos ainda não evoluem na velocidade da demanda, sendo necessárias medidas alternativas para controle de doenças infecciosas<sup>(5)</sup>.

O desenvolvimento da resistência em micro-organismos patogênicos gera grande preocupação em virtude da redução da eficácia terapêutica a um tratamento empírico<sup>(4)</sup>. A resistência ocorre quando a bactéria adquire genes que permitem a interferência no mecanismo de ação do antibiótico por mutação espontânea no DNA ou por transposição e transferência de plasmídeos resistentes<sup>(6)</sup>. Isso ocorre em consequência do uso corriqueiro e sem critério de antibióticos, possibilitando o acúmulo de mutações e o desenvolvimento de multirresistência. Há uma baixa considerável no arsenal terapêutico, tornando a cura demorada e cara, ou, por vezes, inatingível<sup>(7)</sup>.

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), coco Gram-positivo, encontrado colonizando a microbiota natural, é frequentemente implicado na epidemiologia das infecções comunitárias e relacionadas à assistência em saúde (IrAS), incluindo bacteremias, infecções de pele, tecidos moles, ósseos, articulares, pneumonia e endocardite<sup>(8)</sup>. É um dos mais importantes patógenos oportunistas para o homem e, provavelmente, o exemplo mais conhecido e estudado de desenvolvimento de resistência bacteriana, sendo capaz de

reproduzir todos os mecanismos de resistência conhecidos. Atualmente, é um dos mais notórios micro-organismos implicado nas infecções nosocomiais e encontrado frequentemente em superfícies de implantes contaminados com biofilmes<sup>(9)</sup>.

No Brasil, as discussões sobre a problemática da resistência bacteriana foram colocadas em termos de Consulta Pública e culminaram na medida descrita como Resolução da Diretoria Colegiada, RDC 44, de 26 de outubro de 2010, que instituiu modificações nos produtos farmacêuticos à base de substâncias antimicrobianas para controle mais rígido de compra e venda desses medicamentos, e fixou o prazo para as indústrias e farmácias se adequarem<sup>(10)</sup>. Entretanto, mesmo que a retenção de receitas leve a um impacto potencial na redução global de consumo de antimicrobianos, ainda é necessário a avaliação entre consumo e resistência<sup>(11)</sup>.

O surgimento de cepas microbianas com crescentes níveis de resistência aos antimicrobianos é objeto de preocupação em todo o mundo. O presente estudo visa fornecer informações com intuito de minimizar a carência de informações relacionada a Cepas *Staphylococcus aureus* resistentes no Brasil e contribuir para a implantação de ações que otimizem a utilização de um arsenal terapêutico.

## Material e Métodos

Conduzimos uma pesquisa com revisão integrativa da literatura, com levantamento bibliográfico realizado na base de dado: Portal de Pesquisa da Biblioteca Virtual em Saúde (<http://bvsaude.org/>). Foram selecionados artigos de acesso livre e publicados no período de 2010 a 2013, usando os seguintes descritores: “bacterial resistance”, “*Staphylococcus aureus*” e “Brazil”. Artigos obtidos nos catálogos de periódicos *Science Direct* (<http://www.sciencedirect.com>) e PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), assim como dados do SINAN/SVS/MS (Sistema Nacional de Agravos Notificáveis da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde) foram utilizados para embasar a discussão dos dados. Foram excluídos, artigos publicados fora do período proposto pelo estudo, que abordassem como tema central outros micro-organismos ou novos compostos ativos farmacologicamente; artigos não disponibilizados integralmente pela UFRN no sistema CAFe - RNP (Comunidade Acadêmica Federada e Rede Nacional de Ensino e Pesquisa), revisões e com resumos de congressos. Dos 37 artigos encontrados, foram selecionados 14 artigos (Tabela 1). As informações extraídas foram agrupadas em quatro categorias e apresentadas em tópicos.

**Tabela 1.** Dados dos artigos selecionados para revisão

Artigo	Título	Autor	Desfecho
1	Oxacillin Resistance of <i>Staphylococcus aureus</i> Isolated from the University Hospital of Botucatu Medical School in Brazil	Martins A. e cols.	Foram testados diferentes métodos para detecção de resistência à oxacilina, em amostra de 45,1% de isolados <i>mecA</i> + e 5 isolados resistentes <i>mecA</i> -. A menor sensibilidade foi observada em testes fenotípicos, tendo o E-test como representante mais sensível desses (96,8%). Os testes de difusão em disco apresentaram também baixa sensibilidade (86,9%), e, portanto, baixa confiabilidade. Exceto estudos com disco de ceftioxime, que apresentaram boa performance.
2	Identification of <i>Staphylococcus aureus</i> Carrying the <i>mecA</i> Gene in Ready-to-Eat Food Products Sold in Brazil	Rizék C. F. e cols.	<i>Staphylococcus aureus mecA</i> -positivo foram encontrados em comida japonesa sugerindo a possibilidade de contaminação devido o manuseio da comida, como potencial rota para disseminação do micro-organismo carregando gene de resistência
3	Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2,563 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study	Marra A. R. e cols.	Foram analisados 2563 casos de infecções sistêmicas em 16 hospitais no Brasil e o cenário encontrado foi de: 95% das infecções com caráter monomicrobiano; 49% ocorrendo em UTIs; sendo o principal fator predisponente o uso de cateter venoso central (70,3%); e colonização dada principalmente por bactérias Gram-negativas (58,5%). O patógeno mais incidente foi <i>S. aureus</i> , menos prevalentes apenas na neurocirurgia, mas com altos níveis de resistência à metilina. Sua caracterização SCCmec revelou que o subtipo mais comumente encontrado foi o SCCmec tipo III pertencente ao Clone Endêmico Brasileiro.
4	Prevalence of Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in Farm Staff and Animals: MRS When Animals Do Not	Aquino G.V. e cols.	De 161 amostras de animais e funcionários saudáveis da Faculdade de Ciências Agrária e Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista, apenas 2,5% eram cepas estafilocócicas, todas <i>mecA</i> +, coagulase-negativas e provenientes de humanos. Dos 4 isolados encontrados, apenas 1 teve caráter multirresistente.
5	SCCmec Type IV, PVL-Negative, Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in Cystic Fibrosis Patients from Brazil	Mimica M.J. e cols.	24,5% dos pacientes com fibrose cística estavam colonizados por <i>S. aureus</i> e mais de 70% eram colonizados cronicamente. As cepas resistentes foram identificadas carregando SCCmec tipo III e IV, com forte associação à multirresistência e à resistência somente à penicilina, oxacilina e eritromicina, respectivamente. Nenhum dos isolados portavam o gene PVL relacionado a infecções pulmonares invasivas.
6	Novel sequence types (STs) of <i>Staphylococcus aureus</i> isolates causing clinical and subclinical mastitis in flocks of sheep in the northeast of Brazil	Almeida L.M. e cols.	Estudo em ovinos com mastite isolaram <i>S. aureus</i> no leite de 29% da população. O encontro de sequências associadas à infecção de humanos sugere possibilidade de contaminação humana. E o achado de variações alélicas ainda não descritas em cepas de <i>S. aureus</i> pode favorecer à sobrevivência da bactéria e sua capacidade de causar infecções na glândula mamária de ovinos.
7	Characterization of MLSb resistance among <i>Staphylococcus aureus</i> and	Teodoro C.R.S. e cols.	71 isolados clínicos de estafilococos foram analisados observando-se correlação entre os gene <i>erm(A)</i> o tipo SCCmec III em <i>S. aureus</i> (com altos valores de resistência à eritromicina e clindamicina), enquanto em <i>S. epidermidis</i> o gene <i>erm(C)</i> , encontrado principalmente em cassette mec

Artigo	Título	Autor	Desfecho
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> isolates carrying different SCCmec types		IV ou não tipável era o grande responsável pela resistência. Outro fato notório é da resistência à macrolídeo-lincosamida-estreptogramina B ser predominantemente fenótipo constitutivo em cepas de MRSA, enquanto em cepas de MRSE tem caráter induzido.
8	Colonização pelo <i>Staphylococcus aureus</i> em profissionais de enfermagem de um hospital escola de Pernambuco	Silva E.C.B.F. e cols.	Foi observado que dos 151 profissionais avaliados 25,8% se encontravam colonizados e aponta estes como importantes fontes de infecção para indivíduos susceptíveis. Dentre as variáveis estudadas, a faixa etária e a quantidade de EPI apresentaram-se associadas à colonização pelo microorganismo. De todas as linhagens isoladas, apenas cinco apresentaram resistência à metilina.
9	First report of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Cordobes/Chilean clone involved in nosocomial infections in Brazil	Becker A.P. e cols.	Foram estudados 30 clones isolados de pacientes com infecções por MRSA em dois hospitais na cidade de Porto Alegre e determinou seu tipo de clone endêmico. Observou-se 18 (60%) cepas SCCmec III e 11 (36,7%) SCCmec tipo I.
10	Isolation, molecular characteristics and disinfection of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> from ICU units in Brazil	Campos G.B. e cols.	Este estudo mostrou que todas as cepas isoladas apresentaram características genotípicas da SCCmec tipo III. Em testes de desinfecção, de hipoclorito de sódio (0,5, 1,0 e 2,0%), 2% de gluconato de clorexidina, de amônio quaternário, ácido peracético e o formaldeído foram eficazes contra os isolados testados. As cepas apresentaram maior resistência ao ácido acético a 4%, álcool e glutaraldeído. Os resultados deste estudo devem ajudar a reduzir a ocorrência de infecções hospitalares e, portanto, a morbidade, mortalidade e obrigações sócio-econômico causado pela hospitalização prolongada.
11	Proposta sobre uso de dados de receitas de antimicrobianos retidas: a experiência EUREQA	Camargo E.C.Ge cols,	Foi demonstrada a importância da informação sobre o consumo de antimicrobianos e propõe estratégias de saúde pública que tenham como base análises quantitativas de eventos reais usando um teste de hipóteses de efeitos indiretos de prescrições ou de consumo sobre a resistência a antimicrobianos.
12	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in Rio de Janeiro hospitals: Dissemination of the USA400/ST1 and USA800/ST5 SCCmec type IV and USA100/ST5 SCCmec type II lineages in a public institution and polyclonal presence in a private one	Caboclo R.M.F. e cols.	O estudo mostrou que houve o surgimento de cepas MRSA SCCmec IV e SCCmec II tanto em hospitais públicos quanto em privados. Estes fatos indicam a capacidade de certas linhagens de MRSA surgir em hospitais brasileiros, e as características da instituição de saúde facilitam a sua disseminação.
13	Peritonitis in recent years: clinical findings and predictors of treatment response of 170 episodes at a single Brazilian center	Oliveira L.G. e cols.	Este estudo mostrou que as características clínicas atuais e as mudanças importantes no perfil microbiológico indicam uma menor incidência de peritonite, mas maior gravidade dos episódios de peritonite e um maior risco de morte, possivelmente devido à resistência bacteriana. Foi observado também que a idade avançada é um fator de risco importante, sugerindo que o tratamento clínico mais intensivo de infecções peritoneais em idosos é necessário.
14	Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections in a tertiary hospital in Maceió, Alagoas, Brazil	Tenório M.T.F. e cols.	De acordo com o estudo, as características mais relevantes que podem levar ao aumento da morbidade e mortalidade devido a infecções da corrente sanguínea foram a presença de fonte de infecção respiratória, o isolamento de <i>S. aureus</i> em culturas de sangue, a idade dos pacientes com mais de 60 anos e gravidade dos pacientes em UTI. Assim, tais resultados podem contribuir para a adoção de medidas preventivas e terapêuticas eficazes, capazes de melhorar a sobrevida destes pacientes.

## Resultados e Discussão

Infecções bacterianas: áreas de abrangência

*S. aureus* são reconhecidamente um dos micro-organismos mais incidentes em infecções, sendo considerado um dos patógenos humanos mais comuns<sup>(12-14)</sup>. A transmissão pode ocorrer de um indivíduo a outro por contato direto ou indireto, relatado principalmente no ambiente hospitalar, onde estudos anteriores já revelaram a presença de um mesmo clone em pacientes e profissionais de saúde. Ocorre também por contato direto com alimentos ou animais contaminados, apesar dessas vias não serem tão extensamente investigadas na epidemiologia de *S. aureus* resistentes<sup>(15-16)</sup>. Apesar das diferentes formas de disseminação do patógeno, a contaminação nos ambientes hospitalares é, notoriamente, a que mais preocupa a comunidade científica. Essa preocupação é refletida no número de relatos na literatura, nos quais 77% dos artigos encontrados registravam dados de *S. aureus* resistentes em ambiente hospitalar (Tab. 2).

**Tabela 2.** Porcentagem de publicações na área do conhecimento em que foram isoladas cepas de *S. aureus*.

Área de Conhecimento	Porcentagem
Hospitalar	77%
Veterinária	15%
Alimentar	8%

No contexto alimentar, Rizek e cols.<sup>(16)</sup>, relataram achados de alimentos contaminados com *S. aureus* geneticamente resistentes, perfazendo 9% dos produtos pesquisados. Apesar de ser uma população pequena, a descoberta de genes de resistência chama atenção para a possibilidade das práticas para conservação de alimento representarem o estresse necessário para o micro-organismo iniciar a produção de proteínas características de resistência. A identificação de agentes causadores de doenças transmitidas por alimentos (DTA) só tem sido possível em algumas situações, como surtos, nos quais existe um esforço conjunto para o esclarecimento etiológico<sup>(17)</sup>. De acordo com a notificação de surtos das DTA no SINAN/SVS/MS, durante os anos de 2010, 2011, 2012 e até o mês de abril 2013, ocorreram respectivamente 498, 795, 792 e 9 casos de DTA, dos quais o *S. aureus* foi o agente etiológico de 41, 38, 36 casos nos respectivos anos. Em 2013, até a data de busca, ainda não tinha sido relatado nenhum caso de DTA ocasionado pelo *S. aureus*.

Na área veterinária, os trabalhos realizados demonstraram que os subtipos que contaminam animais, além de serem susceptíveis aos antibióticos testados, não foram ainda encontrados em humanos<sup>(18)</sup>. Todavia, os dados ainda não são suficientes para descartar a transmissão animal-ser humano, mesmo que rara.

*Staphylococcus aureus* no contexto das publicações

O *S. aureus* tem prevalência crescente em hospitais pelo mundo<sup>(14, 19)</sup>. A presença frequente desse patógeno em ambiente hospitalar ocorre pelas facilidades de disseminação do micro-organismo por meio das mãos dos profissionais e equipamentos e pela facilidade de contágio de indivíduos imunologicamente debilitados<sup>(16)</sup>. As infecções que trazem como agente etiológico o *S. aureus*, são aproximadamente 20% das infecções hospitalares sistêmicas registradas no Brasil e associadas a

importantes taxas morbidade e mortalidade<sup>(14)</sup>. O----- *S. aureus* é considerado um dos micro-organismos mais frequentes em infecções sistêmicas hospitalares<sup>(13)</sup>, tendo prevalência de disseminação entre 25,8% dos profissionais da enfermagem, segundo pesquisa de Silva e cols.<sup>(20)</sup>.

O surgimento de cepas de *S. aureus* resistentes a uma vasta distribuição de antibióticos, incluindo  $\beta$ -lactâmicos, aminoglicosídeos, macrolídeos, lincosamidas, fluoroquinolonas, cloranfenicol, sulfonamidas, estreptomicina e tetraciclina, tornou-se um problema de saúde pública, em virtude das opções terapêuticas limitadas disponíveis<sup>(21)</sup>. Os *S. aureus* resistentes à meticilina (do inglês *methicillin-resistant S. aureus* [MRSA]) adquiriram prevalência expressiva nas populações adulta e pediátrica em ambiente hospitalar, configurando um desafio para a terapia antimicrobiana, em razão do perfil de multirresistência<sup>(22)</sup>. Infecções por MRSA, na ausência de fatores de risco, relatadas na comunidade, são referidas como infecções por MRSA associados à comunidade (*Community-associated-MRSA* [CA-MRSA])<sup>(23)</sup>. De acordo com pesquisas realizadas em hospital terciário de Maceió, os estafilococos são o segundo patógeno mais incidente em culturas de sangue de pacientes diagnosticados com sepse, em que 50% dessa população é acometida por infecções causadas por cepas MRSA, e ocupam o primeiro lugar em prevalência quando a mortalidade dos pacientes é a variável estudada<sup>(11, 24)</sup>.

Antes de se tornar sistêmico, o contágio por *S. aureus* surge principalmente em decorrência de contaminações no trato respiratório, e nesse cenário, doenças de base, como a fibrose cística, predispõe o paciente a sucessivas contaminações e a um aumento na probabilidade para o desenvolvimento de cepas resistentes, tendo como resultado um mau prognóstico no tratamento. Outro fator preponderante para infecções estafilocócicas é a presença de acessos venosos, sondas ou aparelho que permitam o acesso facilitado da bactéria ao interior do organismo. Esses aparatos expõem o paciente a infecções recorrentes que acabam por exercer a pressão seletiva necessária para o desenvolvimento de resistência, resultando em grande incidência na falha de tratamento e, conseqüente, elevação na mortalidade desses pacientes<sup>(23, 25)</sup>.

No Brasil a cepa MRSA de origem hospitalar mais comum é o Clone Endêmico Brasileiro (BEC) SCCmec tipo III. Este é um dos cinco clones mais prevalentes no mundo, apresentando resistência a várias classes de antibióticos<sup>(11)</sup>. Essa prevalência é notória nas publicações analisadas, estando presente em 40% dos artigos (Tabela 3).

**Tabela 3.** Clones de *Staphylococcus aureus* citados nas publicações analisadas.

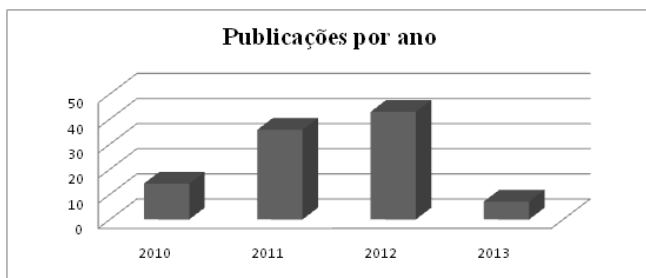
Clones de <i>Staphylococcus aureus</i>	%
SCCmec III	40
SCCmec IV	33
SCCmec II	20
SCCmec I	7

O estudo do perfil das cepas de *S. aureus* mais prevalentes em cada região do Brasil ainda não ocorre de maneira uniforme. As regiões sudeste e nordeste se consolidam como centros com maior número de dados relatos, enquanto as demais apresentam esparsas publicações, como é possível observar na Tabela 4.

**Tabela 4.** Citações em publicações entre 2010 a 2013 sobre resistência bacteriana de *S. aureus* por regiões no Brasil.

Região	Quantidade de Citações
Norte	2
Centro Oeste	2
Sul	3
Nordeste	6
Sudeste	9

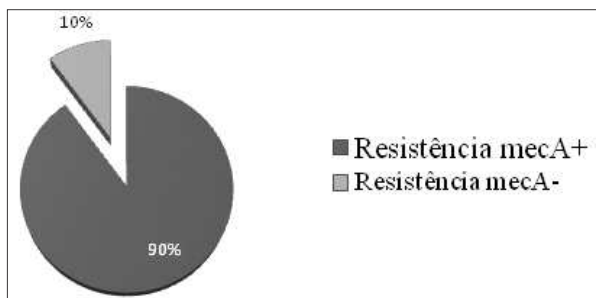
Entretanto, apesar da desigualdade no número de publicações por região no país, é notável uma conscientização crescente quanto à necessidade de relatos no campo da resistência bacteriana no Brasil, refletida em cifras crescentes de dados/ano publicados, como mostra a Figura 1.



**Figura 1.** Número de publicações sobre resistência bacteriana por ano no Brasil. Fonte: A autora.

#### Desenvolvimento de resistência

As taxas de resistência antimicrobiana são crescentes em todo mundo, e o consumo exacerbado de antibióticos e o subaproveitamento são pontos crítico para a seleção de resistência em micro-organismos<sup>(11, 12)</sup>. A resistência dentre as cepas de *S. aureus* é bastante estudada, e pode estar ligada à expressão do gene *mecA* no cromossomo cassete estafilococal (SCCmec), gene comum a todas as cepas de estafilococos e, portanto, útil como marcador molecular de resistência. O gene *mecA* estimula (1) a inativação do fármaco por hiperprodução de  $\beta$ -lactamase; (2) produção de proteína ligadora de penicilina (PBP); (3) alterações na subunidade 23S do RNAr; e síntese de bombas de efluxo<sup>(14, 16, 19)</sup>. A resistência pode ocorrer também, sem a expressão do gene *mecA*, mas como demonstrado na Figura 2 não há muitos relatos no Brasil que tragam esse quadro.



**Figura 2** – Esquema representando as publicações que notificam resistência de cepas de *S. aureus* mecA positivas e negativas. FONTE: autora.

#### Medicamentos abordados

A terapia empírica inicial para infecções por *S. aureus* emprega dois ou mais antibióticos de amplo espectro, principalmente quando há chance de infecções por micro-organismos resistentes, apesar do maior número de antibióticos predispor a bactéria à maior pressão seletiva para resistência, essa tem sido a alternativa, em hospitais, para pacientes de alto risco<sup>(13)</sup>.

No Brasil, os medicamentos mais citados para teste de resistência de *S. aureus* são oxacilina, sulfametoxazol/trimetropina, gentamicina, clindamicina e eritromicina, todos com baixas taxas de resposta terapêutica eficiente. Por um lado, a clindamicina, o sulfametoxazol/trimetropina, a gentamicina e o ciprofloxacino apresentam eficácia de menos de 10% em cepas do tipo BEC e, portanto, falham na maioria dos casos encontrados no Brasil. Por outro lado, esses medicamentos são altamente eficazes contra o clone SCCmec IV, segundo mais incidente em nosso país, revelando a necessidade da caracterização do tipo de *S. aureus* para um tratamento acertado<sup>(11,25-26)</sup>. A cefoxitina e a clindamicina são relatadas como potentes indutores de resistência, o que limita a utilização desses medicamentos em caso de cepas susceptíveis<sup>(14, 19)</sup>.

Foi descrito, em triagem com profissionais de saúde, 100% resistência à penicilina e altos índices de resistência à rifampicina e eritromicina. Algumas das cepas isoladas cursavam com alta sensibilidade à mupirocina e linezolida, enquanto outras apresentaram resistência intermediária à vancomicina e, no perfil da baixa resistência, estavam os medicamentos comumente testados (clindamicina, sulfametoxazol/trimetropina, cloranfenicol, gentamicina e cefoxetina), demonstrando um perfil diferente das cepas encontradas em pacientes e carregadas por profissionais de saúde<sup>(20)</sup>. Dentre a população de profissionais da área de saúde, os enfermeiros aparecem como principais carregadores do micro-organismo. Esta observação pode ser justificada pelo maior contato desses profissionais com os pacientes e também pelo fato de realizarem a maioria dos procedimentos relativos aos cuidados em uma rotina hospitalar.

Os glicopeptídeos ainda são os fármacos mais efetivos no tratamento de infecções causadas por *S. aureus*, apesar de seu emprego necessitar de certa cautela, em função do aparecimento de cepas com resistência intermediária, são o recurso mais efetivo quando o paciente não responde a outros tratamentos. A linezolida e a vancomicina se consagram como os fármacos com maior taxa de resultados positivos na presença de infecções por *S. aureus*<sup>(11)</sup>. Além da preocupação inicial da resistência aos antimicrobianos, o fenômeno da resistência também é observado na presença de outros produtos químicos, como os agentes desinfetantes e saneantes, que exercem papel essencial na garantia de esterilidade do ambiente e/ou dos materiais, e dificultam a transmissão indireta de *S. aureus*. São poucos os trabalhos que se destinam à investigação desse tipo de resistência. Em um dos estudos, Campos e cols.<sup>(12)</sup> identificaram alta eficiência de saneantes como hipoclorito de sódio, clorexidina 2%, amônia quaternária, ácido paracético e formaldeído para limpeza de materiais contaminados com estafilococos, enquanto o álcool a 70% e o glutaraldeído enfrentaram altos valores de resistência bacteriana.

A partir da vigência da RDC 44/10, o combate ao crescimento da resistência bacteriana incluiu não somente o sistema de saúde humana e sua vigilância, mas também a saúde animal, uma vez que a medida restritiva de venda tem abrangência para as prescrições de uso veterinário de antibióticos. Embora a retenção de receitas tenha impacto potencial na redução global de consumo de antibióticos, ainda faz-se necessária a avaliação entre consumo e resistência, fornecida por um modelo atual. Pesquisa observou uma correlação positiva entre consumo de quinolonas e resistência comunitária ao *E. coli*, mas é possível que existam outras correlações quando estudados diferentes antimicrobianos e/ou micro-organismos<sup>(27)</sup>.

### Conclusões

O número de relatos do impacto clínico e econômico em decorrência da presença de micro-organismos resistentes é crescente, particularmente no ambiente hospitalar, e tendo o *S. aureus* como um dos agentes multirresistentes mais comuns de infecção nosocomial no Brasil. O arsenal terapêutico para tratamento de infecções causadas por *S. aureus* está cada vez mais restrito em virtude da disseminação da resistência bacteriana, apontando para o emprego cada vez mais variado de antibióticos.

Apesar de ser crescente o número de publicações sobre o assunto, parece haver uma redução no número de cepas de *S. aureus* resistentes registrado nas publicações mais recentes. Essa redução mostra que, além da preocupação da comunidade científica em notificar seus achados, está havendo uma maior conscientização da população em geral para prevenção do desenvolvimento de resistência, o que podemos atribuir a campanhas de boas práticas de higiene, mas principalmente à dificuldade de acesso aos antibióticos imposta pela nova legislação de compra e venda desses medicamentos, além da dispensação e terapêutica criteriosa.

A caracterização genotípica e fenotípica das cepas de *S. aureus* responsáveis pelo declínio da situação de saúde dos pacientes, principalmente em âmbito hospitalar, é de inestimável valor para escolha da estratégia de tratamento mais efetiva e para redução do índice de mortalidade nessa população.

### Referências

- Bush K. The coming of age of antibiotics: discovery and therapeutic value. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1213:1-4. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05872.x.
- Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. *J Invest Surg.* 2012;25(2):67-77. doi: 10.3109/08941939.2012.664099.
- Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. 1929. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):780-90.
- Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Micro.* 2010;8(4):11.
- Theuretzbacher U. Resistance drives antibacterial drug development. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11(5):433-8. doi: 10.1016/j.coph.2011.07.008.
- Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48(Suppl 1):87-102.
- Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c2046. doi: 10.1136/bmj.c2096.
- McCallum N, Berger-Bächli B, Senn MM. Regulation of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol.* 2010;300(2-3):118-29. doi: 10.1016/j.ijmm.2009.08.015.
- Fangtham M, Baer AN. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* arthritis in adults: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(4):604-10. doi(2011 Oct 28):10.1016/j.semarthrit.2011.06.018.
- Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 44 DE 17 de agosto de 2009.
- Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis.* 2011;52(9):1138-43. doi: 10.1093/cid/cir120.
- Campos GB, Souza SG, Lob OTN, Silva DC, Sousa DS, Oliveira PS, et al. Isolation, molecular characteristics and disinfection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from ICU units in Brazil. *New Microbiol.* 2012;35(2):183-90.
- Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol.* 2011;49(5):1866-71. doi(2011 Mar 16):10.1128/JCM.00376-11.
- Teodoro CRS, Mattos CS, Cavalcante FS, Pereira EM, Santos KRNd. Characterization of MLSb resistance among *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* isolates carrying different SCCmec types. *Microbiol Immunol.* 2012;56(9):647-50.
- Aquino GV, Maluta RP, Avila FA. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococci* on a farm: staff can harbour MRS when animals do not. *Zoonoses Public Health.* 2012;59(1):1-3. doi(2011 May 25):10.1111/j.1863-2378.011.01413.x.
- Rizek CF, Matte MH, Dropa M, Mamizuka EM, Almeida LM, Lincopan N, et al. Identification of *Staphylococcus aureus* carrying the *mecA* gene in ready-to-eat food products sold in Brazil. *Foodborne Pathog Dis.* 2011;8(4):561-3. doi: 10.1089/fpd.2010.0706.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual integrado de vigilância, prevenção e controle de doenças transmitidas por alimentos. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2010.
- Almeida LM, Almeida MZ, Mendonca CL, Mamizuka EM. Novel sequence types (STs) of *Staphylococcus aureus* isolates causing clinical and subclinical mastitis in flocks of sheep in the northeast of Brazil. *J Dairy Res.* 2011;78(3):373-8.
- Martins A, Pereira VC, Cunha ML. Oxacillin resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from the university hospital of Botucatu Medical School in Brazil. *Chemotherapy.* 2010;56(2):112-9. doi(2010 Apr 20):10.1159/000313523.
- Silva ECBFd, Samico TM, Cardoso RR, Rabelo MA, Bezerra Neto AM, Melo FLd, et al. Colonização pelo *Staphylococcus aureus* em profissionais de enfermagem de um hospital escola

- de Pernambuco. Rev Esc Enferm USP. 2012;46(1):132-7.
21. Schito GC. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect. 2006;12 (Suppl 1):3-8.
22. Cohen PR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections: a review of epidemiology, clinical features, management, and prevention. Int J Dermatol. 2007;46(1):1-11.
23. Buckingham SC, McDougal LK, Cathey LD, Comeaux K, Craig AS, Fridkin SK, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Memphis, Tennessee Children's Hospital. Pediatr Infect Dis J. 2004;23(7):619-24.
24. Tenorio MT, Porfirio Z, Lopes AC, Cendon S. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections in a tertiary hospital in Maceio, Alagoas, Brazil. Braz J Infect Dis. 2010;14(2):175-9.
25. Oliveira LG, Luengo J, Caramori JC, Montelli AC, Cunha Mde L, Barretti P. Peritonitis in recent years: clinical findings and predictors of treatment response of 170 episodes at a single Brazilian center. Int Urol Nephrol. 2012;44(5):1529-37.
26. Mimica MJ, Berezin EN, Damaceno N, Carvalho RB. SCCmec Type IV, PVL-Negative, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Cystic Fibrosis Patients from Brazil. Curr Microbiol. 2011;62(2):388-90. doi(2010 Jul 23):10.1007/s00284-010-9718-y.
27. Camargo ECG, Kiffer CRV, Pignatari ACC, Shimakura SE, Ribeiro Junior PJ, Monteiro AMV. Proposta sobre uso de dados de receitas de antimicrobianos retidas: a experiência EUREQA. Cad Saúde Pública. 2012;28(5):985-90.

---

**Endereço para correspondência:** Universidade Federal do Rio Grande do Norte Departamento de Biologia Celular e Genética/ Centro de Biociências. Laboratório de Biologia Molecular e Genômica - Campus Universitário, s/n – Lagoa Nova CEP: 59072-970 - Natal-RN – Brasil *E-mail:* fontesfl@hotmail.com

---