

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**AVALIAÇÃO DE RESISTÊNCIA À MUPIROCINA EM
AMOSTRAS DE *Staphylococcus aureus* RESISTENTES À
METICILINA ISOLADAS DE PACIENTES INTERNADOS
NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

Marcus Nazareno Meira Fonseca

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de
Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Uberlândia,
para a obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Uberlândia – MG
Dezembro - 1997

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**AVALIAÇÃO DE RESISTÊNCIA À MUPIROCINA EM
AMOSTRAS DE *Staphylococcus aureus* RESISTENTES À
METICILINA ISOLADAS DE PACIENTES INTERNADOS
NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

Marcus Nazareno Meira Fonseca

**Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho
(Orientador)**

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

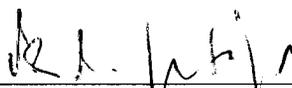
Uberlândia – MG
Dezembro - 1997

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**AVALIAÇÃO DE RESISTÊNCIA À MUPIROCINA EM
AMOSTRAS DE *Staphylococcus aureus* RESISTENTES À
METICILINA ISOLADAS DE PACIENTES INTERNADOS
NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

Marcus Nazareno Meira Fonseca

APROVADA PELA BANCA EXAMINADORA EM 09/10/02 Nota 9,7



Prof. Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho
(Orientador)



Prof. Geraldo Batista Melo
(Co-orientador)



Fátima Regina Freire Nunes Araújo
Médica do setor de moléstias infecciosas do HC-UFU
(Co-orientadora)

Uberlândia, 09 de dezembro de 1992

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo e de todos, ao meu pai divino, que esteve sempre ao meu lado, nos momentos mais difíceis da minha vida. Serei sempre o seu súdito, obrigado por mais esta conquista!

Aos meus pais Ivo e Célia que tanto lutaram para propiciar-me um futuro melhor. Prova tão forte de amor, confiança e sacrifício é difícil de se ver, amo vocês!

À minha querida irmã Cris pela sua meiguice, espontaneidade, alegria, brincadeiras e mesmo pelas intrigas de criança, que colaboraram enormemente para a formação da minha personalidade. Valeu, minha irmã!

À minha esposa Adriana, que esteve sempre ao meu lado, em todos os momentos, sofrendo com as angústias e comemorando as conquistas, pelo seu carinho e apoio, e ao meu filho João Vítor pelas alegrias que me propicia, sinto-me feliz em estar ao lado de vocês.

Ao meu orientador, professor Dr. Paulo Pinto Gontijo Filho, pelos ensinamentos e dedicação dispensada em todos os estágios da realização deste trabalho, sobretudo pela sua paciência e exemplo que é de um cientista bem conceituado.

Ao meu amigo Geraldo Sadoyama, por toda a dedicação no decorrer deste ano, e por tudo o que fez e tem feito por mim, sem você dificilmente realizaria este trabalho.

Aos professores Geraldo Batista Melo e Fátima Regina Freire Nunes Araújo, pelos préstimos esclarecimentos e pela honrosa participação na defesa desta monografia.

Aos técnicos-administrativos, Ricardo e Claudete, e aos colegas de trabalho Denise, Rosineide e Alexandre e Marcos pela importante colaboração e solidariedade.

Aos técnicos do laboratório de microbiologia do HC-UFU, pelo simpático apoio e dedicação na seleção das amostras.

Aos amigos e colegas do curso que participaram de alguma forma da minha formação científico-intelectual em momentos de sufoco e descontração ao longo destes anos.

À coordenadora do curso de Ciências Biológicas Ana Maria Coelho Carvalho e às secretárias Edna Bruns Navarro e Helena Maria Nunes da Silva Miranda, pela amizade, dedicação e esclarecimentos de ordem burocrática.

Às bibliotecárias Maria Ivete do Espírito Santo e Maria Salete de Freitas Pinheiro, pelo simpático apoio na revisão bibliográfica desta monografia.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

O trabalho foi realizado no HC-UFU, nos períodos de maio/setembro/1995 (período 1) e abril-junho/1997 (período 2), e teve como principais objetivos avaliar a frequência de amostras de MRSA resistentes à mupirocina, em pacientes infectados e/ou colonizados neste hospital, e definir os padrões de resistência temporal e espacial, relacionando com o seu uso. A vigilância utilizada foi laboratorial, com seleção das amostras, seguida do preenchimento de uma ficha contendo dados pessoais, demográficos e fatores de risco intrínsecos e extrínsecos e da coleta de espécimes clínicos de narina, boca, períneo e ânus com swab. Estes foram inoculados em agar manitol-salgado e posteriormente caracterizados como do gênero *Staphylococcus* e identificados como *S. aureus*. Foi determinada através das técnicas de difusão em agar e concentração inibitória mínima, a resistência frente à mupirocina e a 16 outros antimicrobianos.

Foram utilizadas 77 amostras isoladas nos períodos 1 e 2, sendo 32 de infecção e 45 de colonização, entre as quais, apenas quatro correspondentes ao período 1 foram resistentes à mupirocina, sendo que a amostra de infecção urinária apresentou uma CIM de 512µg/ml (nível alto de resistência). Todas as

amostras foram resistentes, somente mostrando suscetibilidade à vancomicina. O desaparecimento de resistência à mupirocina verificado quando da avaliação no período 2 deveu-se provavelmente ao uso esporádico na instituição. No entanto o seu uso se torna necessário na prevenção e controle das estafilococcias hospitalares, mas deve ser criterioso, assim como o de outros antimicrobianos, para que possa ser útil por muito tempo.

PALAVRAS CHAVE:

1- MRSA

2- MUPIROCINA

3- RESISTÊNCIA À ANTIMICROBIANOS

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS.....	05
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	06
3.1. Hospital.....	06
3.2. Vigilância.....	06
3.3. Isolamento e identificação	06
3.4. Testes de suscetibilidade aos antimicrobianos.....	07
3.4.1- Técnica de difusão	07
3.4.2. Técnica de diluição em agar.....	08
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	09
5. CONCLUSÃO.....	17

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18
7. ANEXO.....	22
7.1. Ficha do estudo <i>Staphylococcus aureus</i> / HC / UFU	23

1. INTRODUÇÃO

O *S. aureus* tem persistido através dos tempos como importante patógeno do homem, tanto na comunidade como no ambiente hospitalar. Como patógeno nosocomial o *S. aureus* situa-se entre os três mais freqüentes, associando-se à infecções com morbidade e mortalidades importantes. As infecções estafilocócicas são freqüentemente agudas e piogênicas, e se não tratadas disseminam-se através da corrente sangüínea causando focos metastáticos à distância. Entre as infecções causadas pelo *S. aureus* incluem-se: as de feridas cirúrgicas, bacteremias, pneumonias, osteomielites, endocardites agudas, meningites e abscessos de músculos, trato urogenital, sistema nervoso central e vários órgãos intra-abdominais (KLOOS, BANNERMAN, 1995).

As primeiras amostras de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) foram isoladas em 1961; nas décadas de 60 e 70 este microrganismo esteve associado a surtos de infecções hospitalares, tornando-se um dos principais problemas de infecção hospitalar por todo o mundo, a partir dos anos oitenta (PEACOCK, *et al.* 1980). A proporção de amostras resistentes de MRSA, varia de acordo com a instituição, sendo de 30% a 40% nos hospitais americanos com mais de 500 leitos (PANLILIO, 1992). No Brasil, as evidências são de que esta relação atinja proporção ainda mais alta em hospitais de grande porte e/ou

universitários (SADER *et al*, 1993).

A resistência intrínseca deste microorganismo à meticilina é mediada, primariamente, pela presença de uma proteína fixadora de penicilina (PBP) anômala, também denominada de PBP-2' ou PBP-2^a, com baixa afinidade para este antibiótico, codificada pelo gene *mecA*. As amostras de MRSA devem ser consideradas resistentes a todos os demais antimicrobianos do grupo dos β -lactâmicos, e a maioria apresenta resistência a uma variedade de antimicrobianos, incluindo: gentamicina, tobramicina, amicacina, eritromicina, clindamicina, tetraciclina, ciprofloxacina e outros. As opções terapêuticas para as infecções graves causadas por estes microrganismos são limitadas e geralmente, residem nos antibióticos do grupo dos glicopeptídeos, como a vancomicina e teicoplanina (CAIAFFA FILHO *et al*, 1994).

No homem, os *S. aureus* colonizam predominantemente a nasofaringe, embora alguns indivíduos possam apresentar colonização importante nas regiões axilar, inguinal e periretal. Os indivíduos colonizados maciçamente podem se tornar fontes de infecção recorrentes para si próprios ou para seus contactantes. A maioria das pessoas deve albergar o *S. aureus* como integrante da microbiota normal, porém em níveis baixos e não-evidenciáveis pelos métodos de cultura rotineiros. Na dependência de fatores epidemiológicos e da distribuição sazonal, presume-se que 15% a 40% das pessoas sejam colonizadas a nível de nasofaringe (GONÇALVES, ROZERMBAUM, CARDOSO, 1987). Estudos realizados têm demonstrado que o porte nasal tem um importante papel na patogênese das infecções cirúrgicas, bem como de bacteremias em pacientes submetidos a hemodiálise (CHOW, YU, 1989; WENZEL, PERL, 1995).

Entre os fatores de risco associados com a aquisição do MRSA em hospitais incluem-se : hospitalização prolongada, uso de terapia antimicrobiana de largo espectro, permanência em unidades de terapia intensiva (UTIs) e unidade de queimados, proximidade com pacientes colonizados e/ou infectados com MRSA. Dos pacientes hospitalizados que adquirem colonização por

MRSA, cerca de 30% a 60%, eventualmente, desenvolverão uma infecção por este microrganismo. Os pacientes colonizados/infectados são os principais reservatórios de MRSA nos hospitais. O principal modo de transmissão do MRSA, dentro de uma instituição hospitalar é através das mãos dos profissionais de saúde (BOYCE *et al.*, 1994).

O controle das infecções causadas por este microrganismo tem sido motivo de muita preocupação, tanto em hospitais de países de primeiro mundo como em países subdesenvolvidos. Apesar do MRSA não ser mais virulento que as cepas de *S. aureus* suscetíveis a meticilina (MSSA), indivíduos com infecções graves por MRSA são tratados com vancomicina, o que necessita monitoramento dos seus níveis plasmáticos, adicionando custos. Entre as medidas de controle que ajudam a limitar a sua transmissão nosocomial, encontram-se: realização de uma vigilância baseada no laboratório de microbiologia do hospital, inquéritos de prevalência, identificação dos pacientes colonizados na readmissão, cultura dos pacientes quando da sua admissão, lavagem das mãos, isolamento de coorte, programas educativos, tratamento do profissional de saúde colonizado e do paciente colonizado/infectado com MRSA (BOYCE, 1992).

A importância do porte nasal de estafilococos na epidemiologia das infecções estafilocócicas hospitalares já foi mencionada anteriormente. Muitos esforços têm sido feitos para erradicar o estado de portador nasal do *S. aureus*, particularmente do MRSA, de pacientes e profissionais de saúde, para reduzir a sua disseminação bem como para a prevenção de infecção. Uma variedade de agentes tópicos e sistêmicos têm sido utilizados com esta finalidade. Dos agentes sistêmicos, a rifampicina, é o que tem se mostrado mais eficaz, mas o seu uso está associado com um freqüente e rápido aparecimento de resistência. Dentre os agentes de uso tópico o que tem se apresentado mais promissor, com esta finalidade, é a mupirocina (HUDSON, 1994).

A mupirocina foi introduzida no uso clínico em 1983. Ela representa uma nova classe de antibiótico que possui um modo singular de ação. A mupirocina exibe um pequeno espectro de atividade e é mais efetiva contra estafilococos, estreptococos e certas bactérias Gram-negativas, incluindo: *Haemophilus influenzae*, espécies de *Neisseria* e *Pasteurella multocida*. A sua atividade contra Enterobacteriaceae e anaeróbios é baixa (SLOCOMBE, PERRY, 1991).

A mupirocina é um derivado metabólico da *Pseudomonas fluorescens* que atua inibindo a enzima isoleucil RNAt sintetase (IRS), bloqueando a síntese protéica e inibindo indiretamente a formação de RNA (HUGHES, MELLOWS, 1980). Sua atividade é muito mais específica para a enzima bacteriana do que para a mamífera, demonstrando assim baixa toxicidade *in vivo*, mas é metabolizada rapidamente nos tecidos, sendo indicada somente para o uso tópico (ELTRINGHAM, 1997).

Os estafilococos são muito suscetíveis à mupirocina. Entretanto, devido ao uso crescente deste antibiótico, já há relatos de emergência de amostras de MRSA com resistência a este antimicrobiano (SANTOS, FONSECA, GONTIJO FILHO, 1996). As cepas de *S. aureus* são classificadas quanto ao nível de resistência a estes antimicrobianos em: suscetíveis (MIC entre 0,12-1,0 µg/mL), resistência de baixo nível ou moderada (MIC de 8-256µg/mL) e altamente resistentes (MIC > 512µg/mL). O mecanismo genético da resistência de baixo nível não está completamente definido; estudos recentes sugerem que eventos mutacionais resultaram na produção de uma IRS cromossomial alterada, com reduzida afinidade pela mupirocina. Quando de alto nível, a resistência ocorre por mecanismo diferente, através da aquisição de uma nova IRS, diferente da enzima responsável pela resistência de baixo nível. Demonstrou-se que este fenótipo de resistência pode ser perdido a 42°C ou em temperatura ambiente, transferido para amostras suscetíveis, estando associada a um gene plasmidial, o *mupA* (ELTRINGHAM, 1997).

2. OBJETIVOS

Avaliar a frequência de amostras resistentes a este antibiótico em pacientes infectados e/ou colonizados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Definir os padrões de resistência à mupirocina através da determinação da concentração inibitória mínima.

Relacionar a resistência à mupirocina com o seu uso temporal e espacial no HC da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. HOSPITAL

O Hospital das clínicas (HC) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) é um hospital terciário, de ensino, apresentando cerca de 460 leitos.

3.2. VIGILÂNCIA

Através de um sistema de busca ativa baseado no laboratório de microbiologia do HC-UFU foram obtidas amostras de *S. aureus* de pacientes infectados, simultaneamente foram coletados espécimes clínicos de outros sítios anatômicos para a pesquisa de colonização. Foi preenchida uma ficha com dados pessoais, demográficos, fatores de risco intrínsecos e extrínsecos para cada um dos pacientes (ANEXO 01).

3.3. ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO

Os espécimes clínicos coletados com “swab” estéril foram inoculados em agar manitol-salgado, usando-se o método de esgotamento por estrias, seguido por uma incubação a 37°C durante 18-24 horas (COLLINS, LYNE, GRANGE, 1995).

As amostras foram caracterizadas como do gênero *Staphylococcus* pelo teste da catalase e coloração de Gram e identificadas como *Staphylococcus aureus* através da fermentação do manitol no meio utilizado no cultivo primário, atividade DNase e presença de coagulase (COLLINS, LYNE, GRANGE, 1995).

As amostras foram estocadas em agar estoque com glicerina a -20°C.

3.4. TESTES DE SUSCETIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

3.4.1. TÉCNICA DE DIFUSÃO

As amostras de *S. aureus* foram analisadas quanto ao espectro de suscetibilidade aos antimicrobianos através do método de difusão em agar, frente aos seguintes antimicrobianos: mupirocina, amicacina, ampicilina, cefalotina, ciprofloxacina, clindamicina, cloranfenicol, eritromicina, imipenem, gentamicina, oxacilina, penicilina, rifampicina, sulfametoxazol-trimetoprina, tetraciclina e vancomicina. A suspensão bacteriana utilizada como inóculo foi padronizada de acordo com a escala 0,5 de McFarland, que corresponde a uma concentração de $1-2 \cdot 10^8$ UFC/mL. As leituras foram realizadas após a incubação à 37°C, por 24-48 horas. A amostra de *S. aureus* (ATCC 25923) foi utilizada como controle (NCCLS, 1997a).

3.4.2.TÉCNICA DE DILUIÇÃO EM AGAR

A concentração mínima inibitória foi determinada para as amostras de *S. aureus* testando-se as seguintes concentrações: 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 8,0; 16,0; 32,0; 64,0; 128,0; 256,0; 512,0; 1024,0 µg/mL de mupirocina e oxacilina. (NCCLS, 1997b).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A mupirocina é um antibiótico de uso tópico com excelente atividade antibacteriana contra estafilocóccias por MRSA. Tem sido utilizada nas práticas de controle de infecção hospitalar, bem como em pacientes de risco para diminuir a chance de infecção por este microorganismo. Entretanto, a sua utilização por tempo prolongado tem levado a rápida emergência de resistência. (MILLER *et al.*, 1996).

Verificou-se no estudo realizado por SANTOS, FONSECA, GONTIJO FILHO (1996) que o uso rotineiro da mupirocina no HC-UFRJ e o pouco emprego no HC-UFU resultou em 63 % e 6 % de amostras resistentes à mupirocina no primeiro e segundo hospitais, respectivamente.

As freqüências de amostras de MRSA susceptíveis e resistentes à mupirocina nos dois períodos considerados estão na T1 (pacientes infectados) e na T2 (pacientes colonizados). Tanto nos pacientes infectados (5,3 %) quanto nos colonizados (11,5 %), amostras de MRSA resistentes à mupirocina só foram detectadas entre aquelas obtidas no período de maio-setembro/1995.

O *S. aureus* é um importante patógeno hospitalar participando sobretudo da etiologia de infecções pós-cirúrgicas, pneumonias e bacteremias primárias e secundárias (GROSSERODE, WENZEL, 1991). Embora a narina

anterior seja o principal reservatório de MRSA, em pacientes graves a colonização retal e perineal são considerados reservatórios importantes e provavelmente mais difíceis de serem erradicados (RIMLAND, ROBINSON, 1986).

No tocante às infecções estafilocócicas observadas neste estudo, verifica-se na T1 diferenças na distribuição por sítio anatômico, com destaque para a diminuição nas pneumonias (de 26,3 % para 7,7 %) e aumento nas bacteremias (15,8 % para 46,1 %) entre os dois períodos. Entre as amostras associadas à colonização, no total, mais da metade (57,1 %) foi isolada de narina e reto.

TABELA 01 (T1): Sítios de infecção por amostras de MRSA resistentes ou suscetíveis à mupirocina em pacientes internados no HC da UFU nos períodos de maio-setembro/1995 (período 1) e abril-junho/1997 (período 2).

SÍTIO ANATÔMICO	PERÍODO 1 (N=19)				PERÍODO 2 (N=13)	
	RM*		SM**		SM**	
	N	%	N	%	N	%
INFECÇÃO						
Escaras	-	-	1	5,3	-	-
Ferida Cirúrgica/ cutânea	-	-	5	26,3	4	30,8
Pulmão	-	-	5	26,3	1	7,7
Sangue	-	-	3	15,8	6	46,1
Urina	1	5,3	1	5,3	1	7,7
Outros	-	-	3	15,8	1	7,7
TOTAL	1	5,3	18	94,7	13	100,0

* RM = Resistente à mupirocina; **SM = Suscetível à mupirocina.

A colonização por MRSA tem sido identificada como um fator de risco para o desenvolvimento de infecções, tendo sido amplamente estudada em pacientes cirúrgicos, submetidos à hemodiálise e diálise peritoneal ambulatorial contínua (KLUYTMANS, BELKUM, VERBRUGH, 1997). Como comentado na introdução, os fatores de risco para colonização/infecção por MRSA são: hospitalização prolongada, presença de “devices” invasivos, uso de antimicrobianos de largo espectro, permanência em UTIs ou unidades de queimados, restrição ao leito, feridas cirúrgicas e proximidade de pacientes colonizados ou infectados. (BOYCE, 1992).

TABELA 02: Sítios de colonização por amostras de MRSA resistentes ou suscetíveis à mupirocina em pacientes internados no HC da UFU nos períodos de maio-setembro/1995 (período 1) e abril-junho/1997 (período 2).

SÍTIO ANATÔMICO	PERÍODO 1 (N=26)				PERÍODO 2 (N=19)	
	RM*		SM**		SM**	
	N	%	N	%	N	%
COLONIZAÇÃO						
Boca	-	-	-	-	4	21,05
Lesão cutânea/escaras	-	-	4	15,4	-	-
Narina	-	-	8	30,8	6	31,6
Períneo	1	3,8	3	11,5	3	15,8
Reto	2	7,7	6	23,1	4	21,05
Traqueostomia	-	-	2	7,7	-	-
Virilha	-	-	-	-	2	10,5
TOTAL	3	11,5	23	88,5	19	100,0

* RM = Resistente à mupirocina; **SM = Suscetível à mupirocina.

Os dados relativos aos fatores de risco estão na **T3**, verificando-se que os três pacientes infectados e colonizados por amostras resistentes à mupirocina apresentaram alguns dos fatores de risco referidos, a saber: internação prolongada, restrição ao leito, uso de antimicrobianos e de procedimentos invasivos. Estes também estavam presentes, independente do período, na maioria (92 %) dos pacientes infectados e colonizados por MRSA susceptíveis à mupirocina.

TABELA 03: Características dos pacientes infectados e colonizados por amostras de MRSA resistentes ou não à mupirocina internados no HC da UFU nos períodos de maio-setembro/1995 (período 1) e abril-junho/1997 (período 2).

CARACTERÍSTICAS	PERÍODO 1 (N=19)				PERÍODO 2 (N=13)	
	RM*		SM**		SM**	
	N=3	%	N=16	%	N=13	%
IDADE (\bar{x} , anos)	36,7	-	41,4	-	45,9	-
SEXO (M)	3	100	10	62,5	9	69,2
INTERNAÇÃO ≥ 7 dias	3	100	16	100	13	100
INTERNAÇÃO < 7 dias	-	-	-	-	-	-
RESTRIÇÃO AO LEITO:						
SIM	3	100	15	93,8	12	92,3
NÃO	-	-	1	6,2	1	7,7
USO DE ANTIBIÓTICOS	3	100	16	100	12	92,3
USO DE MUPIROCINA	-	-	2	12,5	-	-
USO DE PROC. INVAS.***	2	67	16	100	12	92,3
USO DE ≥ 3 PROC. INVAS.	1	33,3	10	62,5	4	30,8

* RM = Resistente à mupirocina; **SM = Suscetível à mupirocina. *** Procedimentos invasivos.

Verificou-se uma variação em algumas unidades de internação dos pacientes com estafilococcias por MRSA nos dois períodos, com destaque para uma diminuição (de 42,1 para 15,4 %) de casos internados na clínica médica. No

entanto, ao longo da investigação predominaram 48 % daquelas manifestadas em pacientes cirúrgicos (F1 e T4). Estes dados vão de encontro ao trabalho de ROMERO-VIVAS *et al* (1995), em que relataram uma maior frequência de pacientes infectados com MRSA na clínica cirúrgica.

FIGURA 01 (F1): Distribuição espacial dos pacientes infectados por amostras de MRSA nas diferentes clínicas do HC-UFU nos períodos de maio setembro/1995 (período 1) e abril-junho/1997 (período 2)

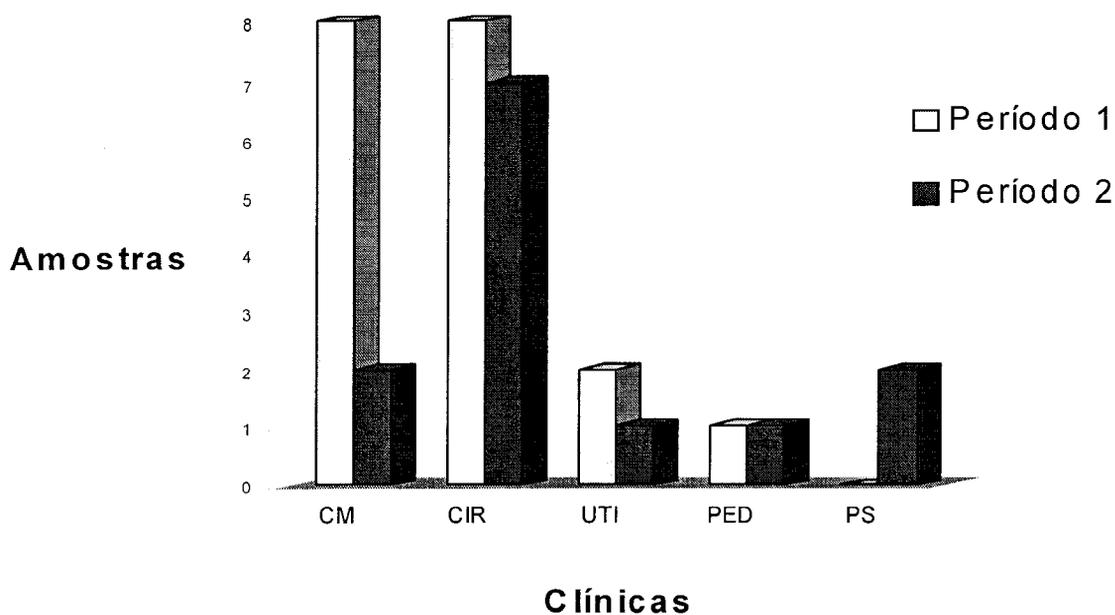


TABELA 04: Distribuição espacial dos pacientes infectados por amostras de MRSA nas diferentes clínicas do HC da UFU nos períodos de maio-setembro/1995 (período 1) e abril-junho/1997 (período 2).

CLÍNICA/ SERVIÇO	PACIENTES					
	PERÍODO 1 (N=19)				PERÍODO 2 (N=13)	
	*RM		**SM		**SM	
	N	%	N	%	N	%
CIRÚRGICA	-	-	8	42,1	7	53,8
MÉDICA	1	5,3	7	36,8	2	15,4
PEDIATRIA	-	-	1	5,3	1	7,7
UTI	-	-	2	10,5	1	7,7
PS	-	-	-	-	2	15,4

* RM = Resistente à mupirocina; **SM = Suscetível à mupirocina.

As amostras de MRSA contém o gene *mecA* responsável por uma PBP anômala, a PBP2a, que resulta numa resistência homogênea ou heterogênea aos β -lactâmicos (SWENSON, HINDLER, PETERSON, 1995). Esta variação de resistência está usualmente associada à multiresistência, como documentado neste estudo, quando as amostras deste microorganismo somente forem susceptíveis à vancomicina e mupirocina (5,2 %).

Como foi referido anteriormente, amostras resistentes à mupirocina só foram detectadas no período 1, correspondendo a 8,9 % das amostras testadas. A predominância de amostras multiresistentes ocorreu nas duas avaliações conforme mostrado na T5.

TABELA 05: Avaliação da resistência das amostras de MRSA frente a vários antimicrobianos pela técnica de difusão em gel nos períodos de maio-setembro/1995 (período 1) e abril-junho/1997 (período 2).

ANTIMICROBIANO	TAXA DE RESISTÊNCIA	
	PERÍODO 1 (N=45)	PERÍODO 2 (N=32)
Amicacina	100 %	100 %
Gentamicina	100 %	100 %
Ampicilina	100 %	100 %
Cefalotina	100 %	100 %
Imipenem	100 %	100 %
Penicilina	100 %	100 %
Ciprofloxacina	100 %	100 %
Clindamicina	100 %	100 %
Cloranfenicol	66,7 %	62,5 %
Eritromicina	100 %	100 %
Mupirocina	8,9 %	0 %
Rifampicina	100 %	100 %
Sulfametoxazol-trimetropina	100 %	100 %
Tetraciclina	100 %	100 %
Vancomicina	0 %	0 %

O efeito pressor, quando na utilização de mupirocina, tem resultado no aparecimento de amostras resistentes a este antibiótico, fato já descrito no próprio país (SANTOS, FONSECA, GONTIJO FILHO, 1996), como referido anteriormente.

A resistência à mupirocina é classificada como de nível alto, quando o MIC é superior a $512 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ e de nível baixo, com MIC de $8\text{-}256 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, sendo mais comumente encontradas amostras deste segundo fenótipo (BOYCE, 1992; ELTRINGHAM, 1997).

Enquanto o mecanismo de resistência de nível baixo não é conhecido,

estudos recentes sugerem que eventos mutacionais cromossomiais resultam na produção de uma IRS modifica com baixa afinidade para mupirocina, o de nível alto e de natureza plasmidial, podendo ser transferido horizontalmente entre as amostras. O gene responsável por este tipo de resistência é o *mupA*, que codifica a produção de uma IRS com apenas 30 % de homologia com a IRS codificada cromossomialmente (ELTRINGHAM, 1997).

Entre as amostras resistentes à mupirocina detectadas nesta investigação duas comportaram-se como de cada fenótipo (T6), sendo que aquelas com nível alto de resistência foram provenientes de um mesmo paciente (infectado e colonizado), internado na clínica médica. As duas amostras com nível baixo de resistência foram isoladas de pacientes internados nas clínicas médica e Cirúrgica II, ambas associadas à colonização.

TABELA 06: Avaliação da resistência à mupirocina em amostras de pacientes infectados e colonizados no HC da UFU nos períodos de maio-setembro/1995 e abril-junho/1997.

CLÍNICA/ SERVIÇO	Nº DE AMOSTRAS	*CIM ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)											
		<4		≥ 4		8		128		256		≥ 512	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
MÉDICA	27	24	31,2	-	-	-	-	-	-	1	1,3	2	2,6
CIRÚRGICA	28	27	35,0	-	-	-	-	-	-	1	1,3	-	-
UTI	6	6	7,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PEDIATRIA	8	8	10,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PS	8	8	10,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	77	73	94,8	-	-	-	-	-	-	2	2,6	2	2,6

(*) CIM $< 4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ = amostra suscetível; CIM de 8-256 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ = resistência de baixo nível; CIM $\geq 512 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ = altamente resistente; N = número de amostras testadas.

5. CONCLUSÃO

Observou-se, uma diminuição do número de amostras resistentes à mupirocina (de 8,9 % no período 1, para ausência no período 2) em consequência do pouco uso deste antibiótico no HC-UFU, comprovando que a ocorrência de resistência está usualmente associada à quantidade utilizada.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 BOYCE, J. M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Hospitals and Long-Term Care Facilities: microbiology, epidemiology, and preventive measures. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.13, n.12, p.725-732, Dec.1992.
- 2 BOYCE, J. M. *et. al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a briefing for acute care hospitals and nursing facilities. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.15, n.2, p.105-115, Feb. 1994.
- 3 CAIAFFA FILHO, H. H. *et al.* Avaliação da sensibilidade à teicoplanina e vancomicina, em *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase negativos. **Rev. Ass Med Brasil**, v. 40, n.2, p.77-80, 1994.
- 4 CHOW, J. W., YU, V. L. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in hemodialysis patients. **Arch. Intern. Med.**, v. 149, p. 1258-1262, June, 1989.
- 5 COLLINS, L. H., LYNE, P. M., GRANGE, J. M. **Microbiological methods** 7. ed. London: Butterworth, Heinemann, 1995.
- 6 ELTRINGHAM, I. Mupirocin resistance and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Journal of Hospital Infection**, v.35, p. 1-8, 1997.

- 7 GONÇALVES, A. J. R., ROZEMBAUM, R., CARDOSO, F. L. L. Doenças estafilocócicas. **Arq. Bras. Med.**, v.61, n.1, p.13-24, 1987.
- 8 GROSSERODE, M. H., WENZEL, R. P. The continuing importance of staphylococci as major hospital pathogens. **Journal of Hospital Infection**, v.19, p.3-17, 1991. (Supplement B)
- 9 HUDSON, I. R. B. The efficacy of intranasal mupirocin in the prevention of staphylococcal infections: a review or recent experience. **Journal of Hospital Infection**, v.27, p. 81-98, 1994.
- 10 HUGHES, J., MELLOWS, G. Interaction of pseudomonic acid A with *Escherichia coli* B isoleucyl-tRNA synthetase. **Biochem. J.**, v.191, p.209-219, 1980.
- 11 KLOOS, W. E., BANNERMAN, T.L. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. In: MURRAY, P. R. et al. **Manual of clinical microbiology**. Washington, DC: ASM Press, p. 282-298. 1995.
- 12 KLUYTMANS, J., BELKUM, A.V., VERBRUGH, H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. **Clinical Microbiology Review**, v.10, n.3, p.505-520, July, 1997.
- 13 MILLER, M. A. *et al.* Development of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after widespread use of nasal mupirocin ointment. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.17, n.12, p. 811-813, Dec. 1996.
- 14 NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. **Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests**. v.17, n. 1, 1997a.
- 15 NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. **Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically**. v.17, n. 2, 1997b.

- 16 PANLILIO, A. L. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.13, n.10, p.582-586, Oct. 1992.
- 17 PEACOCK, J. E. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: introduction and spread within a hospital. **Annals of Internal Medicine**, v.93, p.526-532, 1980.
- 18 RIMLAND, D., ROBERSON B. Gastrointestinal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal Clinical Microbiology**, v.24, p.137-138, 1986.
- 19 ROMERO-VIVAS, J. *et al.* Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Clinical Infectious Diseases**, v.21, p.1417-1423, 1995.
- 20 SADER H. S. *et al.* Oxacillin and quinolone-resistant *Staphylococcus aureus* in São Paulo, Brazil: a multicenter molecular epidemiology study. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 14, n.5, p.260-264, May, 1993.
- 21 SANTOS, K. R. N., FONSECA, L. S., GONTIJO FILHO, P. P. Emergence of high-level mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Brazilian university hospitals. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.17, n.12, p. 813-816, Dec. 1996.
- 22 SLOCOMBE, B., PERRY, C. The antimicrobial activity of mupirocin – an update on resistance. **Journal of Hospital Infection**, v.19, p.19-25, 1991. (Supplement B).
- 23 SWENSON, J. M., HINDLER, J. A., PETERSON, L. R. Special tests for detecting antibacterial resistance. In: MURRAY, P. R. *et al.* **Manual of clinical microbiology**. Washington, DC: ASM Press, 1995. P. 1356-1367.

24 WENZEL, R. P., PERL, T. M. The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and the incidence of postoperative wound infection. **Journal of Hospital Infection**, v.31, p.13-24, 1995.

ANEXO

ANEXO 01

ESTUDO *Staphylococcus aureus* / HC / UFU.

Ficha N° :

Nome do Paciente: _____

Prontuário: _____

Sexo: () M () F

Idade: _____

Data/Internação: _____

Data/Alta: _____

Data/Isolamento: _____

(infecção)

Data de Coleta: _____

(Colonização)

Enfermaria: _____

Leito: _____

IH: () IC: ()

Doença de Base: _____

Diagnóstico Clínico: _____

Fatores de Risco:

- Tempo de internação: () >7 dias () <7 dias

- Uso de Antimicrobianos: () Sim () Não
Qual: _____ início _____ término: _____

1) _____

2) _____

3) _____

4) _____

5) _____

6) _____

- “Devices” Invasivos: () Sim () Não

- Restrição ao Leito: () Sim () Não

- Intervenção Cirúrgica () Sim () Não
Qual: _____

Espécimes clínicos: () Garganta () Narina () Períneo
(colonização) () Reto () Virilha () _____

Espécimes clínicos: _____
(infecção) _____

Obs: _____

