INSTITUTO NAOUM DE HEMATOLOGIA

GIOVANNA CRISTINA MARTINS

A RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* À MRSA NA COMUNIDADE E NO MEIO HOSPITALAR, UMA RETROSPECTIVA DOS ÚLTIMOS 20 ANOS

CATANDUVA

2024

INSTITUTO NAOUM DE HEMATOLOGIA

GIOVANNA CRISTINA MARTINS

A RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* À MRSA NA COMUNIDADE E NO MEIO HOSPITALAR, UMA RETROSPECTIVA DOS ÚLTIMOS 20 ANOS

Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do título de pós-graduação em microbiologia clínica e laboratorial apresentado ao instituto Naoum de hematologia

Orientador: Profa. Dra. Margarete T.G Almeida

CATANDUVA

2024

SUMARIO

1 INTRODUÇÃO 5
2 METODOLOGIA 6
3 DESENVOLVIMENTO 6
4 DISCUSSÃO 9
5 CONCLUSÃO 11
REFERÊNCIAS 12

RESUMO

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria do grupo de cocos gram-positivo, ela como muitas outras bactérias, faz parte da nossa microbiota humana, porém em alguns casos ela provoca doenças graves como: meningite, pneumonia, choque tóxico, endocardite, infecções de pele e tecidos moles, entre outras. A bactéria *Staphylococcus aureus* foi uma das primeiras a serem controladas com antibióticos na história da medicina, porém com uso desenfreado desses antimicrobianos foi desenvolvida uma resistência por partes da mesma. Uma dessas resistências é a MRSA (*Staphylococcus* aureus resistente a meticilina). Com isso, foram causados grandes impactos nas comunidades e no meio hospitalar.

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is a bacterium of the gram-positive cocci group, it, like many other bacteria, is part of our human microbiota, but in some cases it causes serious diseases such as meningitis, pneumonia, toxic shock, endocarditis, among others. The bacterium Staphylococcus aureus was one of the first to be controlled with antibiotics in the history of medicine, but with the rampant use of these antimicrobials, resistance was developed by parts of it. One such resistance is MRSA (methicillin-resistant Staphylococcus aureus). As a result, great impacts were caused in communities and in the hospital environment.

1 INTRODUÇÃO

As bactérias fazem parte de nossas vidas, estão na nossa pele, mucosas e dentro do nosso trato digestores, são encontradas em qualquer lugar. Elas são importantes e estão extremamente ligadas à vida e aos ambientes que habitam. Várias bactérias não causam danos ao corpo, elas são benéficas para o hospedeiro (animal, ser humano e plantas), elas proporcionam proteção contra patógenos e doenças. Porém grande parte das espécies bacterianas prejudica a nossa flora microbiana como um todo e com isso, as funções orgânicas do nosso corpo. Ao longo dos anos muitas bactérias foram descobertas e assim como elas, o antibiótico. A resistência antimicrobiana tem se tornado pauta e motivo de pesquisas nos últimos anos nas políticas públicas de saúde de países desenvolvidos e subdesenvolvidos e, também, de como isso interfere de forma direta e indireta a economia do país e seu sistema de saúde público e privado. A resistência antimicrobiana é uma consequência da irresponsabilidade do uso inadequado de antibióticos em animais e humanos. Até a década de 1990, antibióticos podiam ser adquiridos em farmácias sem a retenção do receituário médico. Antes disso, vários tipos de antibióticos podiam ser comprados livremente. Essa prática permitiu o uso indiscriminado desse fármaco, possibilitando várias espécies bacterianas desenvolver mecanismos de resistência a esses fármacos.[1]

O uso indiscriminado de antibiótico causou o desenvolvimento de bactérias multirresistentes, ou seja, aquelas não suscetíveis a, pelo menos, um agente em três ou mais categorias de antimicrobianos.[2,3]

Dentre as bactérias que desenvolvem resistência a antibióticos estão as espécies do gênero *Sthaphylococcus*. A espécie *Staphylococcus aureus* e naturalmente presentes em cerca de um terço da população, as suas 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.[4]

2 METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como pesquisa retrospectiva bibliográfica. Para o desenvolvimento do trabalho, recorremos a revisão de artigos referentes a ocorrência em infecções hospitalares e na comunidade e resistência a antimicrobianos de *Staphylococcus aureus*, publicados em periódicos indexados. As bases eletrônicas de busca foram, Medline, Pubmed e Science Direct nos portais da SCIELO e LILACS. Este trabalho dispensa submissão ao CEPe.

3 DESENVOLVIMENTO

O gênero *Staphylococcus* foi descrito pela primeira vez em 1880, em pus de abscessos cirúrgicos, pelo cirurgião escocês Alexandre Ogston e atualmente é um dos microrganismos mais comuns nas infecções piogênicas em todo o mundo. Dentre as espécies de importância clínica, a *Staphylococcus aureus* é comumente encontrada na pele e na cavidade nasal da população.[5] 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. Porém, está associado a altas taxas de mortalidade e morbidade, capaz de produzir infecções em diversos tecidos do corpo humano. Sua capacidade em adquirir resistência a antibióticos e de sobreviver em diferentes condições ambientais o torna um perigoso agente infeccioso.[4,6]

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.[7]

A Infecção hospitalar é uma realidade no mundo e no Brasil e representa um grande ônus socioeconômico às instituições em decorrência dos custos hospitalares e em relação ao paciente pelo prolongamento do período de afastamento de suas

atividades profissionais e familiares.[8] Constatou-se que o paciente que evolui para uma infecção pode levar a um gasto de até três vezes o valor comparado ao paciente que não teve infecção hospitalar. Problemas de natureza infecciosa podem estar relacionados a fatores inerentes às condições apresentadas pelo paciente. Estas infecções podem ser de origem endógena e/ou exógena. Associado a este fato, há o agravante de que os pacientes podem adquirir infecções através de práticas iatrogênicas, decorrentes de mitos e rituais que também podem favorecer o aumento do índice de infecção. Hospitais que trabalham com uma equipe envolvida no controle de infecção hospitalar, devem ressaltar questões relevantes que compreendem quatro aspectos relacionados ao paciente – preparo de pele, procedimentos de tricotomia, roupa privativa, retirada de adornos – e outros quatro aspectos, relacionados à equipe cirúrgica – unhas, adornos, roupa privativa e as paramentações cirúrgicas.[8]

Outro caso clínico que envolve *Staphylococcus aureus*, de extrema importância, é causado por uma cepa produtora de uma enterotoxina, que leva a uma intoxicação alimentar. Vaughan e Sternberg em 1884, relataram que a intoxicação se dava pelo consumo de leite cru de vacas com mastite.[9]

O *Staphylococcus aureus* é um grande problema para sociedade atual, ele é considerado o principal agente etiológico de infecções nosocomiais e comunitárias. A população mundial possui essa bactéria na pele e mucosas, portanto, transita e transmite essa bactéria para outras pessoas, podendo ocorrer auto infecção e infecção de novos indivíduos circulando pela sociedade. Sabe-se que grande parte da transmissão da *S. aureus* é devido ao contato direto e os hospitais é um ambiente propício a este contato direto dos profissionais de saúde com os pacientes, uma vez que prestam assistência direta e persistente ao paciente. Outra forma de contaminarem a si e outros pacientes, é manuseando objetos que estão colonizados e sem nenhuma higienização nas mãos e, assim, disseminando entre os pacientes aos quais dão suporte.[4]

Diante desse contexto, se fazia necessário o controle desses agentes da infecção hospitalar. Um destes controles era a utilização de antibióticos que erradicasse estas bactérias. 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 a esse antibiótico.[10]

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. Com o rápido avanço dessas cepas no ambiente hospitalar, a frente de combate às infecções por MRSA ficou restrita aos glicopeptídios vancomicina e teicoplanina. [7]

Os mecanismos pelos quais o *S. aureus* pode desenvolver resistência são muitos: bomba de efluxo, produção de enzimas que degradam antimicrobianos e modificação nas PBPs (Proteínas ligadoras de penicilinas) e, em especial, uma alteração em PBP-2a (penicillin binding protein 2a), que confere resistência a todos os beta-lactâmicos, originando cepas MRSA.[11]

O mecanismo de resistência à meticilina está ligada à amplificação de uma PBP (penicillin-binding protein) adicional. A PBP é uma proteína que se liga à penicilina e que é responsável pela síntese da parede celular bacteriana.[11]

Antimicrobianos beta-lactâmicos agem pela ligação à PBP, que tem como função o início da ligação cruzada entre peptidoglicanos e a maturação da parede celular. Os antibióticos continuam a inibir a ação da PBP normal. Todavia, a PBP2a, presente nas células modificadas, permite a síntese de uma parede celular adequada do MRSA. A codificação das novas PBPs, tornam os patógenos resistentes à oxacilina/meticilina. Esta resistência ocorre devido à aquisição do gene *mec*A, presente em um elemento genético móvel detectado em isolados de MRSA. A PBP2a, demonstra baixa afinidade por beta-lactâmicos e está localizada na superfície externa da membrana das bactérias.[11]

Os *S. aureus* são altamente resistentes às intempéries do meio ambiente, como dessecação, ao frio e calor, podendo permanecer viáveis por longos períodos em partículas de poeira. O ser humano é visto como seu principal reservatório. Em hospitais, setores como UTI e berçários, é rotina o isolamento de pacientes colonizados por esta bactéria. O grupo de risco dessa bactéria são pacientes que

fazem hemodiálise, queimados, diabéticos, ostomizados, que fazem uso de sondas e imunodeprimidos, uma vez que são suscetíveis a vários processos infecciosos, variando desde infecções cutâneas crônicas até infecções sistêmicas. Dentro dessas infecções incluem foliculite simples, impetigo, furúnculos e carbúnculos, que afetam o corpo pelo tecido cutâneo e que causam efeitos sistêmicos, como a febre. A *S. aureus* é responsável por inúmeras enfermidades infecciosas.[7]

Contudo, a grande preocupação está ligada aos grupos isolados resistentes à meticilina (MRSA), que, tipicamente, estavam limitados aos hospitais. Nos últimos anos, as infecções causadas por MRSA são associadas ou adquiridas na comunidade. Na comunidade, CA-MRSA (*S. aureus* meticilina- resistente da comunidade), são resistentes a antibióticos beta-lactâmicos como oxacilina, penicilina, amoxicilina. As infecções causadas por bactérias resistentes a estes antibióticos tinham como ambiente os hospitais, porém, vem crescendo dentro das comunidades de todo o mundo.[5]

4 DISCUSSÃO

S. aureus MRSA está frequentemente envolvido com infecções humanas tanto de origem comunitária como hospitalar e nos últimos anos têm sido relatadas com frequência crescente em todo o mundo. Algumas características fenotípicas e genéticas são distintas entre a forma de infecção hospitalar e a comunitária. Atualmente, verifica-se um perfil de sensibilidade reduzido para diferentes antimicrobianos, demonstrando ser preocupante a disseminação destas bactérias na comunidade.[12] Cepas MRSA podem ser encontradas no ambiente externo e em narinas anteriores em 20% a 40% dos adultos saudáveis.[13] O número de portadores dessa bactéria varia de 30% a 50%, sendo mais elevado entre as pessoas que trabalham em hospitais. Esse microrganismo, em determinadas circunstâncias, pode produzir infecções oportunistas importantes como as cutâneas crônicas, relativamente benignas, até infecções sistêmicas potencialmente fatais em diferentes sítios de colonização (orofaringe, pregas cutâneas, períneo, axilas e vagina).[14]

Várias doenças, relacionadas a seguir, podem ser causadas por *S. aureus*: infecções cutâneas incluindo foliculite simples, impetigo, assim como furúnculos e carbúnculos; feridas cirúrgicas de paciente infectados quando este patógeno é isolado com frequência, podendo representar focos para desenvolvimento de infecções sistêmicas. A infecção estafilocócica pode ser causada por bactérias do próprio indivíduo, de outros doentes ou de portadores sadios e a transmissão ocorre por contato direto ou indireto. As infecções estafilocócicas, geralmente superficiais e discretas, na maioria dos indivíduos normais, podem ser graves em recém-nascidos, pacientes cirúrgicos e em portadores de doenças debilitantes como câncer, HIV e diabetes. Esta é uma das razões pelas quais as infecções estafilocócicas severas são adquiridas com mais frequência em hospitais.[15] A broncopneumonia estafilocócica, adquirida a comunidade, é observada com frequência em idosos e está associada a pneumonia viral como fator predisponente; a pneumonia nosocomial produzida por *S. aureus* ocorre em caso de doença pulmonar obstrutiva crônica, intubação e aspiração. As doenças malignas subjacentes são reconhecidas como fatores de risco para o desenvolvimento de bacteremia por *S. aureus.*[16]

Os dados obtidos a partir desta revisão de literatura despertam o interesse em cepas de *S. aureus* meticilina-resistente (MRSA) que podem ser isoladas de ambiente hospitalar e de profissionais da saúde, revelando o risco de transmissão desses microrganismos, pelo contato direto ou indireto com pacientes hospitalizados, refletindo assim o risco destes profissionais estarem potencialmente envolvidos com o aumento da ocorrência de infecções cruzadas. Também, ocorre o risco de cepas resistentes a meticilina serem disseminadas na comunidade, tendo como origem os profissionais de saúde.[17]

No Brasil, os antimicrobianos mais utilizados para tratamento de infecções por CA-MRSA no âmbito hospitalar foram vancomicina e clindamicina. Outros estudos internacionais reportam que Sulfametoxazol/trimetropina e clindamicina vêm sendo amplamente utilizadas no tratamento de infecções por CA-MRSA em pacientes ambulatoriais enquanto a vancomicina tem sido a principal droga de escolha no tratamento hospitalar, sepse, afecção pulmonar ou multifocais e infecção do sistema nervoso e/ou na presença de endocardite.[18] Em infecções de pele e tecidos moles a incisão e drenagem precoces com ressecção ampla dos tecidos necróticos se

mostraram críticas para o sucesso do tratamento.[19] Pacientes submetidos a drenagem associada a antibioticoterapia apresentaram uma taxa de falha de 25% comparado com 60% de falha em pacientes que receberam apenas drenagem. Além destas, fluoroquinolonas, linezolida, minociclina, teicoplanina, tigeciclina e daptomicina constituem-se opções terapêuticas para o tratamento de infecções por CA- MRSA.[20]

Contudo, um aumento na resistência a antibióticos não β lactâmicos tem sido observado pelo mundo nos últimos anos. Na China, em crianças com pneumonia por CA-MRSA foram identificados perfis de resistência à vancomicina de 100%, a três ou mais drogas de 73%, quatro ou mais 65,4% e a cinco ou mais 55,8%.[20] Importante destacar que o alto índice de resistência a clindamicina e eritromicina verificados neste estudo foram associados pelos pesquisadores a grande utilização no país destas drogas neste grupo etário. Estudo realizado na Dinamarca identificou que aproximadamente 50% das cepas de CA-MRSA avaliadas eram multirresistentes, ou seja, resistentes a oxacilina e/ou canamicina (53,6%), ácido fusídico (44,4%), tetraciclina (43,8%), estreptomicina (37,1%), eritromicina (27%), clindamicina (18,8%), fluorquinolonas (18%), rifampicina (2%) e glicopeptídeos (0,5%).[21]

5 Conclusão

O aumento da disseminação dessas cepas na comunidade ressalta a necessidade de medidas profiláticas e controle mais efetivos, visto que foi comprovado que a colonização antecede a infecção. É importante a criação de um protocolo de mapeamento mais eficaz no diagnóstico das infecções, tendo em vista que o método de cultura é demorado e a padronização nos institutos de saúde é necessária para que possa ser admitido como medida para acelerar o diagnóstico.

É essencial que o médico tenha uma suspeita clínica para CA-MRSA sempre que o paciente não apresentar um histórico de hospitalização anterior. Portanto, o reconhecimento correto das características das cepas, a realização cuidadosa do fluxo de diagnóstico e o tratamento adequado é um trabalho que deve ser realizado em conjunto por todos os profissionais envolvidos. Neste sentido, existe a necessidade de capacitar os profissionais envolvidos em todos os processos de

identificação para reconhecer com uma maior facilidade infecções causadas por CA-MRSA.

6 REFERÊNCIAS

1 QUEIROZ, S. N.; - A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar, 2004. Disponível em: https://www.scielo.br/j/tce/a/KrkXBPPt83ZyvM BmxHL8yCf/?lang=pt

2 FERREIRA. O. C.; - Emergência de Staphylococcus aureus resistentes aos antimicrobianos: um desafio contínuo, 2015. Disponível em: https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/9831

3 RODRIGUES. M. F.; FURTADO. V. S. S.; FERNANDO, D. M. F.; KILISHEK. P.M.; - Consumo de antimicrobianos e o impacto na resistência bacteriana em um hospital público do estado do Pará, Brasil, de 2012 a 2016, 16 de setembro, 2019. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sciabstract&pid=S2176-62232019000100012&lng =pt&nrm=iso#:~:text=CONCLUS%C3%83O%3A,aureus%20resistentes%2C%20respectivamente

4 SALES M. L; SILVA. M. T.; - Staphylococcus aureus meticilina resistente: um desafio para a saúde pública, 21 junho de 2012. Disponível em:file:///C:/Users/User/Downloads/Dialnet-StaphylococcusAureusMeticilnaResistente-3969866.pdf

5 RAZERA, F; De Stefani, S; Bonamigo, R. R.; Olm,G. S.; Dias, C. A. G.; Narvaez, G.A. CA-MRSA em furunculose: relato de caso do sul do Brasil. An. Bras. Dermatol., Rio de Janeiro, v. 84, n. 5, Oct. 2009. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abd/a/WjyqZpL VW8Yv4SMCgrjf7Sq/?lang=pt

6 LEITE, B. G. Análise de portadores assintomáticos de Staphylococcus aureus no Hospital Universitário de Brasília, 27 de outubro de 2008. Disponível em: https://repositorio.unb.br/handle/10482/1485

7 SANTOS. L. A; SANTOS. O. D; FREITAS, C, C; FERREIRA, A. L. B; AFONSO, F, I; RODRIGUES. R. C; CASTRO, C, H; - Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar, 23 de dezembro de 2007. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbpml/a/gHvPXyhgbzWt69YKxGqPFHk/?lang=pt&format=pdf

8 Rabhae GN, Ribeiro Filho N, Fernandes AT. Infecção do sítio cirúrgico. In: Fernandes AT, editor. Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 479-505.

9 PORTUGUESA R. Staphylococcus aureus, 15 de fevereiro de 2013. Disponivel em: https://www.asae.gov.pt/seguranca-alimentar/riscos-biologicos/staphylococcus-aureus.aspx

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

11 Müller.; - Pesquisa de anticorpos anti-PBP2a em pacientes colonizados por staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA), 25 de junho de 2009. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/5899

12 GELATTI LC.; BONAMIGO. R. R; BECKER. P. A; D'AZEVEDO. A. P.; - Staphylococcus aureus resistente à meticilina: disseminação emergente na comunidade, 05 de outubro de 2009. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abd/a/NbHbzm394Qq6ywX9XQBQdcC/ ?lang=pt

13 Pfaller M, Davenport ED, Bale M, Barrett M, Koontz F, Massanari RM. Development of the quantitative microtest for slime production by coagulase-negative staphylococci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1988; 7:30-3.

14 Davenport DS, Massanari RM, Pfaller MA, Bale MJ, Streed SA, Hierholzer WJ Jr. Usefulness of a test for smile production as a marker for clinically significant infections with coagulase negative Staphylococci. J Infect Dis. 1986; 153:332-9.

15 Trabulsi LR, Alterthum F, Gompertz OF, Candeias JA. Microbiologia. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2002

16 Hartstein AI, Mulligan ME, Morthland VH, Kwok RY. Recurrent Staphylococcus aureus bacteremia. J Clin Microbiol. 1992; 30:670-4.

17 Ratti RP, Serrano NFG, Hokka CO, Sousa CP. Antagonistic properties of some microorganisms isolated from brazilian tropical savannah plants against Staphylococcus Coagulase Positive Strain. Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2008;

18 Frei CR, Miller ML, Lewis JS, Lawson KA, Hunter JM, Oramasionwu CU, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole or clindamycin for community-associated MRSA (CA-MRSA) skin infections. J Am Board Fam Med. 2010;23(6):714-9

19 Tobeña Rué M, Coll Usandizaga F, García Fontecha C, Bartolomé Comas R, Moraga Llop FA. Fascitis necrosante por Staphylococcus aureus resistente a la meticilina adquirido en la comunidad productor de leucocidina de Panton-Valentine. An Pediatría. 2009;70(4):374-8.

20 Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis.2011;52(3):e18-55.

21 Larsen AR, Stegger M, Bocher S, Sorum M, Monnet DL, Skov RL. Emergence and characterization of community- -associated methicillin-resistant Staphyloccocus aureus infections in Denmark, 1999 to 2006. J Clin Microbiol. 2009;47(1):73-8.