

RESISTÊNCIA E SENSIBILIDADE DE CEPAS DO
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A ANTIBIÓTICOS β -
LACTAMICOS ISOLADOS DE UNIDADES HOSPITALARES.
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SISTEMÁTICA
METANALÍTICA DOS ÚLTIMOS DEZ ANOS.

RESISTANCE AND SENSIBILITY OF STRAINS OF THE
STAPHYLOCOCCUS AUREUS THE ANTIBIOTIC β -
LACTAMS STRANDED OF UNITY HOSPITAL.
SYSTEMATIC BIBLIOGRAPHIC REVISION OF THE LASTS
TEN YEARS.

Diego Andreazzi Duarte^{1*}, André Luís Braghini Sá²

Centro Superior de Ensino e Pesquisa de Machado - CESEP^{1,2}

União das Instituições Para o Serviço, Ensino e Pesquisa – UNISEP^{1,2}

Rua Joaquim Chavasco, 1111, Bairro São Judas Tadeu, Ouro Fino – MG. CEP 37570-000. Tel. (35) 34410114 ou Cel. (35) 98425305

Email: diegoandreazzi@yahoo.com.br

Resumo

O objetivo deste estudo foi analisar a resistência e sensibilidade de cepas do *Staphylococcus aureus* a antibióticos β -lactâmicos isoladas de unidades hospitalares descrita nos últimos dez anos através de estudo descritivo e analítico de revisão bibliográfica sistemático com metanálise, por meio de pesquisa de artigos indexados nas bases científicas: Bireme, LILACS, SciELO, PubMed e MEDLINE. O critério para a seleção foi instituídos de artigos originais com resultados experimentais referentes a resistências e sensibilidade do *S. aureus* a antibióticos β -lactâmicos, isolados de unidades hospitalares com data de publicação entre os anos de 1999 a 2009 com os seguintes descritores: *Staphylococcus aureus*, *antibióticos β -lactâmicos*, *resistência*, *sensibilidade*. Após a pesquisa bibliográfica, os artigos foram quantificados e posteriormente analisados estatisticamente com o teste qui-quadrado. De acordo com o estudo, foi obtida a amostra metanalítica constituída de 6 (seis) artigo. Esses artigos são referentes à incidência da resistência e sensibilidade do *S. aureus* a antibióticos β -lactâmicos dos anos de 2001 a 2006. Com base nos achados, é certo que ao invés do acréscimo da resistência e declínio da sensibilidade, propostos pela literatura científica, os resultados propõem que o *Staphylococcus aureus* está menos resistentes e mais sensíveis aos antibióticos β -lactâmicos, como demonstrado neste artigo; não se sabe a causa disso, mas alguns autores afirmam que isso se dá pela melhoria da constituição bioquímica dos antibióticos, bem como das práticas de antibioticoterapias corretas, diminuindo assim a seleção e competitividade microrgânica.

Unitermos: *Staphylococcus aureus*, antibióticos β -lactâmicos, resistência, sensibilidade.

1. INTRODUÇÃO

Este estudo pretende compartilhar os achados da resistência e sensibilidade de cepas do *Staphylococcus aureus* a antibióticos β -lactâmicos isolados em instituições hospitalares, bem como a comparação anual da curva de resistência e sensibilidade, permitindo assim, a compreensão do desenvolvimento da seletividade microorgânica.

O *Staphylococcus aureus*, cocos Gram positivos em forma de cachos, coagulase positivos, β - hemolíticos, maltose e manitol positivos e formadores de colônias pigmentadas. Além de imóveis, em geral não-capsulados, anaeróbios facultativos e produtores de biofilme⁴.

O *S. aureus* é classificado como microorganismo mesófilo, porém, pode apresentar crescimento em temperaturas compreendidas entre 7,0 e 47,8°C, enterotoxinas estafilocócicas como a família de toxinas pirogênicas produzidas tanto por bactérias do gênero *Staphylococcus*, por outro lado, são produzidas entre 10 e 46°C⁵.

Na era pré-antibiótica, os *Staphylococcus aureus*, considerados como os *Streptococcus*, grandes agentes causadores de infecções hospitalares graves de elevada letalidade, especialmente as de natureza cirúrgica¹⁹.

Com o advento da penicilina, obteve maior impacto, melhorando o prognóstico da doença, já que todas as cepas de *S. aureus*, isoladas de materiais clínicos, eram sensíveis a baixas doses de penicilina²¹. Em 1942, amostras de *S. aureus* isoladas revelaram-se resistentes²². Desde então, apesar da penicilina, nas décadas de 40 e 50, os *S. aureus* continuava sendo os principais causadores das infecções hospitalares¹⁵.

O surgimento das primeiras bactérias resistentes a penicilina se deu pelo uso indiscriminado desse fármaco, mediada pela produção de enzimas β -lactamases²³. Numa tentativa de reverter este problema, foram produzidas as penicilinas resistentes às β -lactamases, surgindo um novo grupo de antimicrobianos que inclui, entre outras drogas, a oxacilina e a meticilina⁶. Entretanto, logo após a introdução desses fármacos,

surgiram as primeiras cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina, denominadas de *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA)⁷.

Com a falta de opções menos lesivas e mais eficazes, os pacientes tinham que ser tratados por via parenteral, com antibióticos muito tóxicos, tais como neomicina e bacitracina¹⁸. A eritromicina foi lançada em 1952, onde no mesmo ano verificou-se que todas as cepas de *S. aureus* eram sensíveis a essa droga². Porém no ano seguinte, 21% já apresentava-se resistentes^{8,9}.

Entretanto, o *S. aureus* resistente a antibióticos β -lactâmicos recebeu maior destaque somente a partir do final da década de 80, devido à ocorrência de surtos graves de infecções hospitalares. Sendo considerados até hoje um dos maiores problemas clínicos e epidemiológicos em infecção hospitalar^{10,16}. As cepas de *S. aureus* multirresistentes são hoje comuns nos grandes hospitais de todo o mundo, limitando as opções terapêuticas apenas aos antibióticos vancomicina e teicoplanina¹⁶.

Segundo Klein G e Goulart LS (2008)⁷ o desenvolvimento de resistência a antibióticos em diversos patógenos, representa um grave problema à terapêutica antimicrobiana. A resistência bacteriana pode ser decorrente da degradação da droga pela produção de β -lactamases, alteração do sítio de ação do antimicrobiano e da diminuição da concentração intracelular da droga. Sendo que, os genes que conferem resistência aos antibióticos estão localizados no cromossomo ou nos plasmídeos bacterianos^{3,6}.

Com o objetivo de analisar a resistência e sensibilidade do *Staphylococcus aureus* a antibióticos β -lactâmicos descrita nos últimos dez anos, bem como avaliar sua intensidade no decorrer do tempo, foi realizado um estudo sistemático.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo e analítico de revisão bibliográfica sistemático com metanálise, realizado por meio de pesquisa de artigos indexados nas bases científicas: Bireme, LILACS, SciELO, PubMed e MEDLINE. O critério para a seleção foi instituídos de artigos originais com resultados experimentais referentes a resistências e sensibilidade do *S. aureus* a antibióticos β -lactâmicos, isolados de unidades hospitalares com data de publicação entre os anos de 1999 a 2009. Foram utilizados para a pesquisa os seguintes descritores: *Staphylococcus aureus*, antibióticos β -lactâmicos, resistência, sensibilidade.

Após a pesquisa bibliográfica, os artigos foram quantificados e divididos conforme os anos de sua publicação e posteriormente analisados estatisticamente com o Teste qui-quadrado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com o estudo sistemático realizado, foi obtida a amostra metanalítica constituída de 6 (seis) artigo com resultados relevantes segundo o critério de seleção. Esses artigos são referentes à incidência da resistência e sensibilidade do *S. aureus* a antibióticos β -lactâmicos dos anos de 2001 a 2006, expressos na Tabela 1.

No ano de 2001, Gosbell LB, et al.¹⁰ verificou a incidência de resistência e sensibilidade em um estudo com 374 cepas de MRSA, obtendo 30% (n=276) e 70% (n=98) respectivamente. No ano seguinte, em levantamento realizado por Baum SE, et al. (2002)³, com 178 cepas, obtiveram a incidência de 74% (n=130) de resistência e 26% (n=45) de sensibilidade.

Wang JT, et al.²² demonstrou no ano 2003, 66% (n=127) de resistência e 34% (n=66) de sensibilidade, obtido com 193 cepas de *S. aureus*. Bernardes RCV, et al.⁴ em 2004, utilizando a mesma metodologia, demonstrou com 294 cepas a incidência 68% (n=200) de resistência e 32% (n=94) de sensibilidade.

Em 2005, Borsato QRM, et al.⁵, ao realizar um experimento com 305 cepas de MRSA, encontraram a incidência de 48% (n=146) de resistência e 52% (n=159) de sensibilidade. No ano seguinte, Coelho SMO, et al. (2006)⁷, com a amostra de 241 cepas, avaliou 35% (n=84) de resistência e 65% (n=157) sensibilidade.

Diante dos achados, pode-se estabelecer a curva de resistência e sensibilidade do *S. aureus*, entre os anos de 2001 e 2006^{3,4,5,7,10,22}, expressa no Gráfico 1.

Ao realizar a metanálise, o teste de associação do qui-quadrado mostrou que as variáveis de resistência ($p > 11,07$) e sensibilidades ($p > 11,07$) são independentes $p \neq q$. O resultado permite, por tanto, afirmar que a recorrências são depende do ano em questão. A Tabela 2 e 3 mostram os resultados do teste do qui-quadrado para as variáveis.

Em busca à base de dados de artigos da literatura científica, não houve quaisquer indícios e evidências de trabalhos realizado no ano de 2007 até a atualidade.

Ao comparar os índices demonstrados por Gosbell LB, et al. (2001)¹⁰ e Baum SE, et al. (2002)³ observa-se que entre os dois primeiros anos não houve diferença considerável da resistência e sensibilidade, obtendo somente o percentual de 1%. Entre os anos de 2002 e 2003, demonstrados por Baum SE, et al. (2002)³ e Wang JT, et al.²², respectivamente, porém, observa-se uma diferença brusca em 9%.

Nos anos seguintes, os índices de Wang JT, et al. (2003)²² quando comparado ao de Bernardes RC, et al. (2004)⁴, há uma diferença da resistência e sensibilidade em

2%. Que em relação ao ano de 2005 demonstrado por Borsato QRM, et al. (2005)⁵, houve uma mudança considerável, o equivalente a 16%, maior do que o visto de 2002 para 2003.

O índice demonstrado em 2006 por Coelho SMO, et al.⁷, em relação ao ano anterior, mais uma vez, teve um superávit, obtendo o percentual de 13%.

Diante da falta de artigos não foi possível referenciamentos comprobatórios da atual situação da eficácia dos antibióticos β -lactâmicos ao *S. aureus*, daí uma incógnita se estabelece para a atual resistência e sensibilidade a esses antimicrobianos.

Mesmo com a ausência de dados referentes aos anos anteriores a 2001 e posteriores a 2006, até a atualidade, é possível comprovar um achado que contrária a lei da seletividade microorgânica, onde ao invés de aumento da resistência e diminuição da sensibilidade, os índices demonstrados entre os anos de 2001 a 2006 propõem um aumento brusco da sensibilidade e proporcional diminuição da resistência do *S. aureus* na curva de dispersão, que quando comparado tem-se o percentil de 39%. É claro que os dados propostos foram investigados heterogeneamente, mas não justifica os resultados deste estudo.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados, é certo que ao invés do acréscimo da resistência e declínio da sensibilidade, propostos pela literatura científica, os resultados propõem que o *Staphylococcus aureus* está menos resistente e mais sensíveis aos antibióticos β -lactâmicos, como demonstrado neste artigo; não se sabe a causa disso, mas alguns autores afirmam que isso se dá pela melhoria da constituição bioquímica dos antibióticos, bem como das práticas de antibioticoterapias corretas, diminuindo assim a seleção e competitividade microorgânica.

Apesar de que, os *S. aureus* possuem um conjunto de mecanismos de virulência e estratégias patogênicas, o que influi na resistência e sensibilidade a antibióticos é sua capacidade genotípica, elevando a vulnerabilidade da infecção pela seletividade microrrgânica.

Mesmo com tantos investimentos em técnicas preventivas de infecções, o *Staphylococcus aureus* ainda é um dos microorganismos mais importantes no contexto das infecções hospitalares, isso se dá pela promoção de mecanismos versáteis e seletivos para resistência e consecutivo declínio da sensibilidade da população microrrgânica, que mesmo diante de tantos meios decorrentes nas últimas décadas, dado início após a criação da penicilina, ainda hoje, ficamos a mercês de tal problema.

Mesmo diante de tantos relatos desfavoráveis, tem-se como conclusão, segundo os resultados obtidos por este estudo, que a antibioticoterapia β -lactâmica, tem tido grande eficácia, em vista dos dados anuais demonstradas, frente à resistência e sensibilidade desses microorganismos, usualmente empregados na prática clínica.

Abstract

The objective of this study was to analyze the resistance and sensitivity of the *Staphylococcus aureus* the antibiotics β -lactams isolated of hospital units described in last the ten years through descriptive and analytical study of systematic bibliographical revision with met analyze, by means of article research index in the scientific bases: Bireme, LILACS, SciELO, PubMed and MEDLINE. The criterion for the election was instituted of original articles with referring experimental results the resistances and sensitivity of the *S. aureus* the antibiotics β -lactams isolated of hospital units with date of publication enters the years of 1999 the 2009 with the following describers: *Staphylococcus aureus*, *antibiotic β -lactams*, *resistance*, *sensitivity*. After the bibliographical research, the articles had been quantified and later analyzed statistical with the test qui-square. In accordance with the study, the consisting met analyze sample of 6 was gotten (six) article. These articles are referring to the incidence of the resistance and sensitivity of the *S. aureus* the antibiotics β -lactams of the years of 2001 the 2006. On the basis of the findings, are certain that on the contrary of the increase of the resistance and decline of sensitivity, considered for scientific literature, the results consider that the *S. aureus* is less resistant and more sensible to antibiotics β -lactams, as demonstrated in this article; the cause of this is not known, but some authors affirm that this if of the one for the improvement of the constitution biochemist of antibiotics, as well as of the practical ones of correct antibiotics therapy, thus diminishing the election and microrgânica competitiveness.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, antibiotics β -lactams, resistance, sensibility.

REFERÊNCIAS

1. Almeida MI, Bedendo J, Cavasin ED, Tognim MCB. Prevalência e perfil de sensibilidade de amostras de *Staphylococcus aureus* isoladas de casos clínicos de infecções hospitalares. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2001;15(7):522-560.
2. Beretta AIRZ, Trabasso P, Stucchi RB, Moretti L. Use of molecular epidemiology to monitor the nosocomial dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a University Hospital from 1991 to 2001. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004;37(13):145-51.
3. Baum SE, Morris JT, Dooley DP e Watson R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult military beneficiary population lacking risk factors: Susceptibility to orally available agents. *Military medicine*. 2003;168(2):126-130.
4. Bernardes RC, Jorge AOC, Leão MVP. Sensibilidade à oxacilina, vancomicina e teicoplanina de *Staphylococcus coagulase* – positivos isolados de pacientes hospitalizados em São José dos Campos. *Revista de Biociências*. 2004;10(1):73-8.
5. Borsato QRM, Carrara FE, Ross C, Calixto LA, Rogeri LMS e Pelayo JS. Culturas de pontas de cateteres venosos centrais e perfil de resistência aos antimicrobianos de uso clínico. *Rev. brás. anal. Clin*. 2005;37(1):45-48.
6. Castro M. Bactérias multirresistentes. In: Couto RC, Pedroso TMG, Nogueira JM. *Infecção hospitalar e outras complicações não-infecciosas de doença: epidemiologia, controle e tratamento*. Rio de Janeiro: Medsi; 2003.
7. Coelho SMO, Moraes RAM, Soares LC, Pereira IA, Gomes LP e Souza MMSS. Mapeamento do perfil de resistência e detecção do gene *mecA* em *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus intermedius* oxacilina-resistentes. *Cienc. Rural*. 2006;37(1):200-245.

8. Fagundes H e Oliveira CAF. Infecções intramamárias causadas por *Staphylococcus aureus* e suas implicações em saúde pública. *Ciência Rural*, Santa Maria. 2004;34(4):1315-1320.
9. Guilarde, O. A.; Turchi, D. M.; Martelli, T. M. C.; Primo, B. M.; Batista, A. J. L. Bacteremias at a teaching hospital: etiology, antimicrobial susceptibility pattern and risk factors for mortality. *Revista Associação Médica Brasileira*. 2007;53(34):345-367.
10. Gosbell LB, Mercer JL, Nerville SA, Crone AS, Chant KG, Jalaludin BB e Munro R. Non-multiresistant and multiresistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired infections. *Medical journal of Australia*. 2001;174(12):627-630.
11. Jay JM. *Microbiología moderna de los alimentos*. Zaragoza: Acribia; 1994.
12. Klein G e Goulart LS. Prevalência de *Staphylococcus aureus* multirresistentes em amostras biológicas do Laboratório Osvaldo Cruz, Uruguaiana RS. *Rev. Bras. Farm.* 2008;89(2):121-124.
13. Layton MC, Hierholzer WJ e Patterson JE. The evolving epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital. *Infection control and hospital epidemiology*. 1995;16(1):12-17.
14. Levy CE. Aspectos Microbiológicos In: *Infecções hospitalares: prevenção e controle*. Rodrigues EAC, Mendonça JS, Amarante JMB, Filho MBA, Grinbaum RS, Richtmann R. São Paulo: Sarvier; 2007. p. 591-598.
15. Linnemann CC, Moore P, Staneck JL, Pfaller A. Reemergence of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a general hospital associated with

changing staphylococcal strains. *The American journal of medicine*. 1991;91(3):123-146.

16. Masunari A e Tavares LC. Síntese e determinação da atividade antimicrobiana de derivados 5-nitro-2-tiofilidênicos frente a *Staphylococcus aureus* multi-resistente. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2006;42(3):37-56.

17. Novak FR. Ocorrência de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina em leite humano ordenhado [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto de Microbiologia/UFRJ; 1999.

18. Rahman M. Alternatives to vancomycin in treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1998;41(3):325-328.

19. Silva JG, Souza IA, Higino JS, Siqueira JP, Pereira JV, Pereira MSV. Atividade antimicrobiana do extrato de *Anacardium occidentale* Linn. em amostras multiresistentes de *Staphylococcus aureus*. *Revista Brasileira de Farmacognosia. Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2007;17(4):572-577.

20. Svidzinski AE, Posseto I, Pádua RAF, Tavares TR, Svidzinski TIE. Eficiência do Ácido Peracético no Controle de *Staphylococcus Aureus* Meticilina Resistente. *Cienc Cuid Saude*. 2007;6(3):312-318.

21. Villar DG. Infección por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. *Arch Pediatr Urug*. 2003;74(1):26-29.

22. Wang JT, Chen YC, Yang TL e Chang SC. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2002;42(3):199-203.

23. Wise RI, Ossman EA e Littlefield DR. 1989. Personnel reflections on nosocomial staphylococcal infections and the development of hospital surveillance. *Rev. Infect. Dis.* 2001;34(1):105-119.

LEGENDA DE FIGURAS

TABELAS

Tabela 1 – Revisão sistemática entre os anos de 2001 e 2006..... 14

Tabela 2 – Frequência esperada de resistência e sensibilidade segundo os anos em que foram realizadas..... 15

Tabela 3 – Teste qui-quadrado e valor p para as variáveis de resistência e sensibilidade do *Staphylococcus aureus* entre os anos de 2001 a 2006..... 16

GRÁFICOS

Gráfico 1 – Resistência versus sensibilidade do *Staphylococcus aureus* a antibióticos betalactâmicos dos anos de 2001 a 2006..... 17

Tabela. 1 - Revisão sistemática entre os anos de 2001 e 2006.

Autores	Ano
Gosbell LB, et al. (18)	2001
Baum SE, et al. (19)	2002
Wang JT, et al. (20)	2003
Bernardes RCV, et al. (21)	2004
Borsato QRM, et al. (22)	2005
Coelho SMO, et al. (23)	2006

Tabela 2 - Frequência esperada de resistência e sensibilidade segundo os anos em que foram realizadas.

Ano	Frequência				Total
	Resistência	Resistência	Sensibilidade	Sensibilidade	
	real	esperada	real	esperada	
2001	276	227,94	98	146,06	374
2002	133	108,48	45	69,51	178
2003	127	117,63	66	75,37	193
2004	200	179,18	94	114,82	294
2005	146	185,89	159	119,11	305
2006	84	146,88	157	94,12	241
Total		966		619	1585

Tabela 3 – Teste qui-quadrado e valor p para as variáveis de resistência e sensibilidade do *Staphylococcus aureus* entre os anos de 2001 a 2006.

Variável	Frequência total	X²	P
Resistência	966	11,07	54,3174182*
Sensibilidade	619	11,07	84,7667625*

***p>0,05**

Gráfico 1 - Resistência versus sensibilidade do Staphylococcus aureus a antibióticos betalactâmicos dos anos de 2001 a 2006.



