

ARTIGO DE REVISÃO/REVISION ARTICLE

## **Tratamento e prevenção das infecções e da colonização por *Staphylococcus aureus***

### **Treatment and prevention of *Staphylococcus aureus* infection and colonization**

ISABEL RIBEIRO\*, RUI CASTANHEIRA\*\*

#### **RESUMO**

**O número de infecções adquiridas na comunidade e nosocomiais por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) aumentou nos últimos 20 anos. Durante o período de 1990 a 1992, este microrganismo tornou-se a causa mais frequente de**

#### **ABSTRACT**

**The number of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) community and nosocomial acquired infections have increased in the last twenty years. Between 1990 and 1992, this pathogen has become the most frequent source of nosocomial infec-**

\* Interna Complementar de Nefrologia, Serviço de Medicina Interna B do Hospital de São João

\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Serviço de Medicina Interna B do Hospital de São João

Serviço de Medicina Interna B do Hospital de São João. Director: Prof. Doutor Fernando Brandão.  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200 Porto

Recebido para publicação/Received for publication: 02.08.06

Aceite para publicação/Accepted for publication: 03.09.05

infecções nosocomiais<sup>1,2</sup>. Por outro lado, como resultado da pressão de selecção dos antibióticos, tem havido um aumento dramático na proporção de infecções por *S. aureus* metilino-resistente (SAMR)<sup>3,4</sup>. Com a emergência recente de estirpes multirresistentes, incluindo a resistência aos glicopeptídeos, o tratamento destas infecções tornou-se ainda mais difícil<sup>2,4-6</sup>.

É importante prevenir a emergência de mais estirpes resistentes. Para que isso aconteça, deve ser optimizado o uso da antibioterapia, desenvolvidos métodos laboratoriais para a detecção de microrganismos resistentes e devem ser tomadas precauções estritas no seguimento da infecção ou colonização de doentes com estas estirpes<sup>6-10</sup>.

Neste trabalho é feita uma revisão da história evolutiva dos anti-estafilocócicos e apresentadas as orientações actuais de tratamento e prevenção das infecções e da colonização pelo *Staphylococcus aureus*.

REV PORT PNEUMOL 2003; IX (5): 395-409

**Palavras-chave:** *Staphylococcus aureus*; estafilococos metilino-resistentes; anti-estafilocócicos; oxacilina; glicopeptídeos; vancomicina; linezolid; dalfopristina-quinopristina

tions<sup>1,2</sup>. On the other hand, as result of antibiotherapy selection pressure, we observe a dramatic increase in the methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) infections<sup>3,4</sup>. With the recent emergence of multiresistant strains, including glycopeptides resistance, the treatment of these infections became still more difficult<sup>2,4-6</sup>.

It's important to prevent resistant strains emergence. To prevent further emergence of resistant strains, the use of antibiotherapy must be optimised, laboratory methods for the detection of resistant pathogens must be enhanced and strict precautions should be taken following of the infection or colonization of patients<sup>6-10</sup>.

In this paper, we review anti-staphylococci history evolution and point out the present recommendations for the treatment and prevention of *Staphylococcus aureus* infections and colonization.

REV PORT PNEUMOL 2003; IX (5): 395-409

**Key-words:** *Staphylococcus aureus*; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; anti-staphylococci; oxacillin; glycopeptide; vancomycin; linezolid; dalfopristin-quinopristin

## INTRODUÇÃO

Os *Staphylococcus aureus* são cocos gram positivos formadores de agregados que pertencem à família *Micrococcaceae*. São anaeróbios facultativos, não formadores de esporos e imóveis, que se distinguem de outras espécies de estafilococos por formar colónias amarelo-douradas em agar e por produzirem a enzima coagulase. Em laboratório podem também ser distinguidos de outros estafilococos pela

fermentação por manitol e por testes da desoxirribonuclease<sup>2,11</sup>.

O *Staphylococcus aureus* é um organismo comensal que coloniza as narinas, axilas, vagina, faringe, períneo, extremidades superiores, umbigo (nas crianças), tracto urinário e feridas abertas<sup>2,12-14</sup>. O seu maior reservatório é a região anterior das narinas. A biologia da colonização das narinas, como reservatório primário para o estafilococos, não está ainda completamente esclarecida. Pensa-se que a mucina da superfície

do hospedeiro seja um factor crítico, que é colonizada num processo que envolve a interacção entre proteínas da bactéria e carbo-hidratos da mucina<sup>2,15,16</sup>.

A prevalência da colonização é de aproximadamente 40% entre adultos saudáveis, podendo esta ser persistente ou intermitente<sup>9</sup>. Enquanto alguns doentes se mantêm colonizados apenas algumas semanas, os doentes com co-morbilidades graves que requerem hospitalizações repetidas podem manter-se colonizados por mais de 3 anos<sup>14</sup>. O risco de ser portador de *S. aureus* é maior entre os indivíduos brancos americanos, com história de abuso de drogas endovenosas e com serologia positiva para o vírus da imunodeficiência humana<sup>17,18</sup>.

Uma vez estabelecida a colonização nasal, pode ocorrer contaminação das mãos. Metade dos portadores nasais também transportam o microrganismo nas suas mãos<sup>9</sup>. A infecção inicia-se quando mãos contaminadas entram em contacto com áreas traumatizadas da pele ou mucosas, permitindo ao estafilococos o acesso aos tecidos adjacentes ou ao sangue. A infecção pode ficar localizada ou disseminar-se, o que depende da interacção complexa entre a virulência do microrganismo e os mecanismos de defesa do hospedeiro. Diversos estudos mostraram que as infecções em indivíduos colonizados são geralmente devidas às mesmas estirpes responsáveis pela colonização. Portanto, estas infecções têm uma origem endógena<sup>9</sup>.

O *Staphylococcus aureus* causa uma ampla variedade de infecções supurativas, bacteremia, endocardite, assim como intoxicações alimentares e a síndrome do choque tóxico. É a causa mais frequente de infecção nosocomial, contribuindo para cerca de 13% das infecções nosocomiais nos EUA<sup>11</sup> e é a primeira causa de pneumonia nosocomial e de infecção das feridas cirúrgicas e a segunda causa (a seguir ao *Staphylococcus coagulase-negativo*) de bacteremia nosocomial<sup>1,2,11</sup>. Para a sua patogenicidade contribuem um con-

junto de componentes e produtos bacterianos<sup>2</sup>. A maioria das infecções ocorre em doentes com factores predisponentes, como doenças congénitas ou adquiridas, artrite reumatóide, defeitos da quimiotaxia, doença granulomatosa crónica, diabetes *mellitus* ou presença de corpos estranhos<sup>11</sup>.

### ***STAPHYLOCOCCUS AUREUS***

A infecção por *S. aureus* foi pela primeira vez descrita por Ogston, entre 1880 e 1882<sup>19</sup>. Inicialmente, os *S. aureus* eram susceptíveis à penicilina, mas rapidamente surgiram microrganismos produtores de beta-lactamases, uma protease serina que hidroliza o anel beta-lactâmico tornando o *S. aureus* resistente a este fármaco<sup>2</sup>. Estima-se que cerca de 80% dos *S. aureus* na Europa e cerca de 90% nos EUA produzam beta-lactamases<sup>11</sup>. A resistência à penicilina associa-se a resistência à ampicilina, sendo estes microrganismos sensíveis a outros beta-lactâmicos, como a nafcilina e oxacilina, à combinação de penicilina e inibidor das beta-lactamases e à maioria das cefalosporinas<sup>11</sup>.

As estirpes de *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (SAMR) foram pela primeira vez descritas na Inglaterra em 1961, logo após a metilina se ter tornado disponível para uso clínico<sup>20,21</sup>. Subsequentemente, disseminou-se por todo o mundo, sendo uma causa importante de infecção nosocomial e adquirida em instituições<sup>3,11,22-24</sup>. Estima-se que até 40% das infecções nosocomiais por *S. aureus* nos grandes hospitais se devam ao SAMR. Estes valores variam entre cerca de 13% na Europa e à volta de 30% nos EUA<sup>22,3</sup>. Na Europa, ocorre uma grande variação na sua distribuição geográfica, calculando-se que apenas 1% das infecções nosocomiais por *S. aureus* na Escandinávia se devam a SAMR, enquanto nos países do Mediterrâneo, como Espanha, França e Itália, estas atingem mais de 30%. Nas Unidades de Cuidados Intensivos a prevalência

de infecções por SAMR é ainda maior, com estimativas de 35,2% das infecções por *S.aureus* nos EUA<sup>25</sup> e 59,6% na Europa<sup>26</sup>.

Foram estabelecidos factores de risco para infecção pelo SAMR, que incluem: hospitalização ou cirurgia recente, residência numa instituição, diálise e injeção de drogas endovenosas<sup>27,28</sup> (Quadro I). Apenas dois estudos identificaram factores de risco para a infecção por SAMR entre indivíduos institucionalizados, sendo que num deles a colonização persistente por SAMR e a diálise eram factores de risco independentes de infecção<sup>23</sup>; no outro, a infecção por SAMR associava-se a diabetes *mellitus* e a doença vascular periférica<sup>24</sup> (Quadro II).

A resistência à meticilina confere também resistência a todos os beta-lactâmicos incluindo cefalosporinas e carbapenemes. Estes microrganismos exibem frequentemente resistência cruzada aos aminoglicosídeos, lincosaminas, macrólidos, tetraciclina, trimetoprim e sulfonamidas. Este nível alto de resistência requer a presença do gene *mec* que codifica a proteína de ligação à penicilina 2a (PBP2a)<sup>29</sup>. Esta proteína tem menor afinidade para os beta-lactâmicos, estando assim diminuída a ligação do fármaco ao seu alvo<sup>11</sup>. Outros genes do *Staphylococcus* afectam a expressão da resistência à meticilina, incluindo “*bla*” (para a beta lactamase) e “*fem*”

(para factores essenciais à resistência à meticilina). Portanto, a expressão da resistência à meticilina é geralmente heterogénea e a percentagem de população bacteriana que expressa o fenótipo varia de acordo com condições ambientais<sup>2</sup>.

Recentemente, no entanto, foram identificados nos EUA casos de infecção pelo SAMR entre doentes sem factores de risco conhecidos. Estas infecções, aparentemente adquiridas na comunidade, parecem ocorrer predominantemente entre crianças e adultos jovens sem factores de risco e devem-se maioritariamente ao subtipo clonal grupo A<sup>17,30-38</sup>. Estes isolados parecem diferir do SAMR nosocomial, na medida em que são geralmente susceptíveis a outros antimicrobianos (trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclina, quinolonas e clindamicina), com excepção dos beta-lactâmicos, enquanto a maioria dos isolados de SAMR nosocomiais são resistentes também a outros antimicrobianos<sup>5,30,31,39</sup>. Nenhum dos isolados obtidos na comunidade era resistente à vancomicina. Não é ainda conhecida a explicação para a diferença de susceptibilidade aos antimicrobianos entre o SAMR adquirido na comunidade e o SAMR de origem nosocomial.

A preocupação de que pudessem surgir resistências à vancomicina surgiu no início dos anos 90, quando se conseguiu a transferência labora-

**QUADRO I**

Factores de risco para a infecção pelo *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente

Hospitalização recente
Cirurgia recente
Indivíduos institucionalizados
Diálise
Injeção de drogas endovenosas

**QUADRO II**

Factores de risco para a infecção pelo *staphylococcus aureus*  
meticilino-resistente entre indivíduos institucionalizados

Colonização persistente pelo SAMR
Diálise
Diabetes <i>mellitus</i>
Doença vascular periférica

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente

torial para o *S. aureus* do gene “*van*” que confere ao enterococos resistência a este fármaco<sup>9,11,40,41</sup>. Em Maio de 1996 foi pela primeira vez diagnosticada no Japão uma infecção clínica por *S. aureus* com susceptibilidade intermédia aos glicopeptídeos<sup>42</sup>. Seguiu-se a identificação de mais 4 casos: França 1995 (menina de 2 anos com leucemia)<sup>43</sup>, Michigan 1997 (homem de 59 anos com diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, carcinoma metastático de pequenas células de origem desconhecida e insuficiência renal crónica em hemodiálise)<sup>6</sup>, New Jersey 1997 (homem de 66 anos com insuficiência cardíaca congestiva e diabetes *mellitus*)<sup>6</sup>, New York 1998 (homem de 79 anos com insuficiência renal crónica terminal em hemodiálise)<sup>44</sup>. Todos eles compartilham o facto de terem uma concentração inibitória mínima para a vancomicina de 8 mg/L e terem ocorrido em doentes com patologias subjacentes e tratamento prévio com vancomicina. O aparecimento também de algumas estirpes com susceptibilidade reduzida à teicoplanina levou à denominação GISA – *S. aureus* com susceptibilidade intermediária aos glicopeptídeos<sup>11</sup>. O mecanismo da susceptibilidade intermediária destes isolados não é conhecido. Foram sugeridas várias hipóteses, nomeadamente alterações da parede celular que impedem a ligação da vancomicina ao seu local de acção, ou hiperprodução de PBP que competem com a vancomicina pela ligação a precursores dos

peptidoglicanos<sup>45,46</sup>. No entanto, nenhum dos isolados com resistência aos glicopeptídeos tinha os genes “*vanA*”, “*vanB*”, “*vanCI*”, “*vanC2*” ou “*vanC3*” dos enterococos, sugerindo que o mecanismo de desenvolvimento de resistências não envolveu a transferência dos genes de resistência à vancomicina deste microrganismo<sup>2,6</sup>.

A generalização do uso da vancomicina e de outros agentes antimicrobianos, que resultou num aumento dramático da prevalência de enterococos resistentes à vancomicina, poderá causar um aumento semelhante na prevalência de GISA. Um estudo recente no Japão mostrou que o SAMR com heteroresistência para a vancomicina (heteroresistência é a manifestação do fenótipo de resistência apenas em pequenas subpopulações da estirpe) está presente num grande número de hospitais<sup>47</sup>. Embora a prevalência destas estirpes no resto do mundo seja desconhecida, será importante a aderência às novas recomendações para prevenção da colonização e infecção por estas estirpes, de forma a controlar a disseminação mundial de *S. aureus* multiresistentes<sup>6</sup>.

## TRATAMENTO DAS INFECÇÕES

Os beta-lactâmicos são os fármacos de primeira escolha no tratamento da infecção por *S. aureus*. Nos doentes com infecção por estirpes meticilino-

sensíveis (SAMS) mas resistentes à penicilina, poderá usar-se uma penicilina semi-sintética como a nafcilina ou oxacilina,<sup>2,11</sup> ou uma associação de um beta-lactâmico com inibidor das beta-lactamases, como a amoxicilina e o ácido clavulânico<sup>11</sup>. Se houver uma história de alergia aos beta-lactâmicos está indicada uma cefalosporina, como a cefazolina ou a cefalotina<sup>2</sup>, ou a vancomicina<sup>11</sup>. No entanto, a última parece ser menos eficaz do que os beta-lactâmicos no tratamento destes isolados<sup>48,49</sup>. No tratamento das endocardites por *S. aureus* penicilino-sensíveis pode-se adicionar à penicilina a gentamicina, de forma a aproveitar os seus efeitos sinérgicos. Esta combinação parece resultar numa *clearance* mais rápida da bactéria do sangue, mas não altera o prognóstico<sup>50,51</sup>. Nos doentes com endocardite de válvulas mecânicas, a adição a esta combinação da rifampicina está também recomendada<sup>52</sup>.

Nos doentes infectados por SAMR a vancomicina é o fármaco de escolha. Se não houver resposta à vancomicina, é aconselhável a adição de rifampicina, porque esta combinação mostrou maior eficácia. No entanto, a rifampicina nunca deve ser utilizada isoladamente no tratamento anti-estafilocócico, pois está associada à rápida emergência de resistências<sup>11</sup>. Actualmente está também disponível outro glicopeptídeo, a teicoplanina. Este apresenta actividade *in vitro* e *in vivo* similar à vancomicina.

Nos doentes incapazes de tolerar os glicopeptídeos, embora as alternativas sejam diversificadas (Quadro III), apenas os fármacos mais recentes têm uma boa eficácia. O co-trimoxazol é uma alternativa, apesar das resistências atingirem 50-80% na Europa e próximo de 100% nos EUA. A resistência à ciprofloxacina chega a 70-80% na Europa e EUA, havendo resistência cruzada a outras fluoroquinolonas; a resistência inicial à levofloxacina ronda os 16% das estirpes, pelo que este fármaco é mais eficaz<sup>11</sup>. Mesmo que haja uma sensibilidade inicial a estes antimicrobianos, eles não são tão eficazes como a vancomicina

porque têm uma menor actividade anti-estafilocócica e porque se desenvolvem resistências durante o tratamento<sup>29,53</sup>. Recentemente, tornaram-se disponíveis novas fluoroquinolonas com maior actividade contra os cocos gram positivos. Destas, a clinafloxacin parece ser a que tem maior actividade sobre o *S. aureus*<sup>11</sup>, mas o seu uso poderá ser também limitado pelo desenvolvimento de resistências durante o tratamento<sup>2</sup>.

O linezolid está também já disponível. É uma oxazolidinona sintética activa contra bactérias gram positivas, incluindo estirpes multirresistentes, que inibe o início da síntese proteica ao impedir a formação do complexo terciário entre tRNA, mRNA e o ribossoma<sup>54</sup>. Tem efeito bacteriostático, sendo activa contra o *S. aureus* em concentrações mais altas (MIC90 de 4mg/L) do que a vancomicina. Foi aprovada para o tratamento da infecção por SAMR, podendo ser uma opção em doentes com infecção por SAMR intolerantes aos glicopeptídeos e o tratamento de escolha na infecção por GISA<sup>11,55</sup>. Está já descrito um caso de infecção por SAMR resistente ao linezolid<sup>56</sup>.

A quinopristina-dalfopristina é uma estreptogramina nova, injectável, ainda não disponível em Portugal, que consiste na combinação do efeito sinérgico de duas substâncias: a estreptogramina A (dalfopristina) e a estreptogramina B (quinopristina), ambas derivadas hidrossolúveis das estreptograminas pristinamicina IA e IIA produzidas por actinomicetos<sup>57</sup>. As duas drogas são estruturalmente diferentes e ligam-se a locais distintos da subunidade ribossómica 50 S, mas cooperam na inibição da síntese proteica<sup>58</sup>. Em concentrações de 1 mg/L, a quinopristina-dalfopristina inibe 90% dos *S. aureus* e *S. coagulase* negativos, incluindo as estirpes resistentes à meticilina<sup>57,59</sup>. Este fármaco tratou dois dos casos de infecção por GISA. No entanto, existem já relatos preocupantes de *S. aureus* resistentes à estreptogramina A<sup>60</sup>.

As infecções por GISA oferecem motivo de

**QUADRO III**

Fármacos indicados no tratamento das infecções por *Staphylococcus aureus*  
metecilino-resistente e por *Staphylococcus aureus* com pouca susceptibilidade à vancomicina

---

**Infecção por *Staphylococcus aureus* metecilino-resistente (MRSA)**

---

**Fármacos de 1ª escolha**

Vancomicina ou teicoplanina

**Fármacos alternativos**

Co-trimoxazol, Minociclina (ou doxaciclina), Ciprofloxacina, Levofloxacina, Quinopristina-dalfopristina,  
Linezolid

---

**Infecção por *Staphylococcus aureus* metecilino-resistentes e com pouca susceptibilidade à vancomicina**

---

**Fármacos de 1ª escolha**

Quinopristina-dalfopristina ou linezolid

**Fármacos alternativos**

Baseado no padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos

Drogas em investigação: LY 333328, SCH 27899, gliciclinas

---

*Modificado nas recomendações de PARADISI F, CORTI G, MESSERID - "Antistaphylococcal (MSSA, MRSA, MSSe, MRSE) antibiotics." Antibiotic therapy, part II 2001;85:1-13<sup>11</sup>.*

preocupação. O curso clínico dos doentes infectados com estas estirpes sugere que mesmo a susceptibilidade parcial aos glicopeptídeos é clinicamente importante. A erradicação da infecção por GISA no doente japonês necessitou de desbridamento cirúrgico e tratamento prolongado com ampicilina-sulbactam e arbecacina (um aminoglicosídeo disponível no Japão)<sup>11,42</sup>. O doente francês foi tratado com sucesso através da quinopristina-dalfopristina<sup>11,43</sup>. Os dois primeiros doentes americanos foram curados com

tratamento antimicrobiano combinado prolongado, havendo necessidade de retirar o cateter peritoneal num deles<sup>6</sup>; o terceiro caso dos EUA faleceu, após tratamento com vancomicina (durante mais de 1 ano), tobramicina e ceftriaxone (1 dia)<sup>44</sup>. Demonstrou-se, posteriormente, que a combinação de beta-lactâmicos e vancomicina em doses altas poderia ter sido eficaz no tratamento deste isolado<sup>44</sup>. Não existem *guidelines* definitivas no tratamento das infecções por GISA. Este deve ser orientado por testes laboratoriais, no

entanto é possível que os novos fármacos, como a quinopristina-dalfopristina e linezolid, tenham um papel proeminente nestas infecções. Outras drogas, como LY 333328, SCH 27899 e gliciliclinas, estão em investigação e adivinham-se promissoras <sup>11</sup>.

### TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA COLONIZAÇÃO NOSOCOMIAL POR SAMR

O SAMR tornou-se um microrganismo nosocomial prevalente. Apesar de os trabalhadores hospitalares poderem servir de reservatório para este microrganismo, e poderem transportá-lo muitos meses, este foi identificado com maior frequência entre doentes. Nos hospitais, a maior forma de transmissão do SAMR é pelas mãos, especialmente pelas mãos dos trabalhadores de saúde, colonização ou infecção de locais do corpo e contacto com material ou superfícies contaminadas com fluidos corporais contendo o SAMR.

As precauções *standard* publicadas nas *guidelines* do CDC <sup>10</sup> controlarão na maior parte dos casos a disseminação hospitalar do SAMR (Quadro IV).

Nos grupos de alto risco, como os doentes em hemodiálise ou submetidos a cirurgia, o uso de agentes tópicos para eliminar a colonização pelo *S. aureus* mostrou-se eficaz na redução da incidência de infecções subsequentes<sup>61</sup>. A mupirocina, um agente antiestafilocócico tópico que inibe a síntese de proteínas e RNA, elimina a colonização nasal dos portadores e pode reduzir a incidência de infecções de feridas pós-operatórias<sup>62,63</sup>. Apesar do desenvolvimento de resistências à mupirocina ser limitado até à data, o uso prolongado deste fármaco associou-se a resistências <sup>64</sup>.

Com base em dados epidemiológicos é prudente proceder apenas à cultura dos indivíduos implicados na transmissão do SAMR. O pessoal

de saúde portador de SAMR que está epidemiologicamente ligado à transmissão deve ser removido do contacto directo com os doentes até que o tratamento do estado de portador esteja completado <sup>10</sup>.

Quando ocorre uma epidemia de SAMR, deve ser iniciado um estudo epidemiológico para identificar os factores de risco de aquisição do SAMR na instituição. Os isolados clínicos devem ser submetidos a tipagem das estirpes. Os doentes colonizados ou infectados devem ser identificados o mais rapidamente possível e instituídas precauções adequadas. Todo o pessoal de Saúde deve ser instruído acerca das atitudes apropriadas ao lidar com os doentes colonizados ou infectados<sup>10</sup>.

### TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA COLONIZAÇÃO INSTITUCIONAL POR SAMR

Um grande número de estudos identificaram factores de risco para a colonização por SAMR entre indivíduos institucionalizados <sup>24,28,67,68,69</sup> (Quadro V).

Muitas das medidas de controlo usadas nos hospitais não podem ser extrapoladas para os lares. Por exemplo, poucas instituições têm um laboratório para rastreio dos residentes colonizados com patógenos resistentes aos antimicrobianos <sup>68</sup>. Várias publicações têm feito recomendações específicas para o controlo do SAMR entre os indivíduos institucionalizados. Estas incluem as do Grupo de Trabalho SAMR da Associação de Hospitais Americanos (AHA)<sup>7</sup> e o painel de consenso VA<sup>8</sup>. Em ambos há acordo de que os casos SAMR positivos não devem ser excluídos das instituições, mas devem ser efectuadas culturas e testes de susceptibilidade aos antimicrobianos, deve ser enfatizada a prática da lavagem de mãos e devem ser usadas precauções de barreira no tratamento das feridas.



**QUADRO IV**

Precauções hospitalares para a prevenção da infecção por *Staphylococcus aureus*

**Precauções gerais**

1. Lavagem das mãos imediatamente após a remoção das luvas, entre o contacto com os doentes, e em outras situações indicadas.
2. Uso de luvas (limpas, não esterilizadas) ao tocar em sangue, fluidos corporais, secreções, excreções e zonas contaminadas.
3. Uso de máscara e protecção ocular durante procedimentos em que há risco de contacto ocular com sangue, fluidos corporais, secreções e excreções.
4. Utilização de material adequado ao lidar com sangue, fluidos corporais, secreções e excreções.
5. Medidas apropriadas ao lidar com a roupa suja

**Precauções no contacto com o doente infectado com SAMR**

1. Isolamento do doente num quarto privado
2. Uso de luvas (limpas, não esterilizadas) e de um fato ao entrar no quarto do doente.
3. Limitar o movimento e transporte do doente apenas para propósitos essenciais.
4. Assegurar que o quarto e material de tratamento do doente é diariamente limpo.
5. Se possível, utilizar o material, como por exemplo o estetoscópio, apenas nesse doente. Se tal não for possível, limpar e desinfetar antes de usar em outro indivíduo.

Adaptado de "Guideline for Isolation Precautions in Hospitals." Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:53-80 <sup>10</sup>.

Outras medidas de controlo são apenas necessárias no contexto de uma epidemia gerada por infecção cruzada na instituição. Algumas medidas, como a descolonização, mantêm-se muito controversas. De facto, as grandes taxas de falência com o uso de rifampicina ou mupirocina, assim como a emergência de resistências, sugerem que a descolonização deve ser limitada a situações muito seleccionadas. Mesmo que aparentemente eficaz, a descolonização geralmente é temporária ocorrendo

recolonização dias ou semanas após o tratamento <sup>68-70</sup>.

**SAMR ADQUIRIDO NA COMUNIDADE**

Recentemente, um estudo efectuado por Edwin D. e colegas mostrou que 2,8% da população pobre urbana de San Francisco se encontrava colonizada por SAMR<sup>17</sup>. A colonização era maior entre indivíduos mais novos

**QUADRO V**

Factores de risco para a colonização por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente entre indivíduos institucionalizados

Doente confinado à cadeira ou à cama
Mau estado funcional
Sexo masculino com incontinência urinária
Presença de feridas, incluindo úlceras de decúbito / úlceras de pressão
Intubação nasogástrica
Cateter intravenoso
Cateter urinário
Doente em tratamento antimicrobiano
Cultura prévia positiva para <i>Staphylococcus aureus</i> metilino-resistente

**QUADRO VI**

Factores de risco para a colonização pelo *Staphylococcus aureus* metilino-resistente na comunidade

Uso prévio de drogas por via endovenosa
Endocardite prévia
Hospitalização nos últimos 12 meses
Abcesso prévio

(<50 anos) e de raça caucasiana. O maior factor de risco identificado para a aquisição de SAMR na comunidade é a hospitalização nos últimos 12 meses<sup>17,71,72</sup>. O abuso de drogas endovenosas também foi considerado factor de risco, assim como uma história médica de abcesso ou endocardite prévia<sup>17,73,74</sup> (Quadro VI). Uma serologia positiva para o vírus da imunodeficiência humana está significativamente associada a uma

maior colonização pelo *S. aureus*, mas não pelo SAMR. O abuso de drogas endovenosas poderá constituir um factor de risco devido ao aumento das taxas de hospitalização e exposição a antibióticos por complicações, como abscessos na pele, bacteremias e endocardite<sup>17</sup>.

A emergência do SAMR entre adultos jovens saudáveis da população em geral tem consequências clínicas importantes, pois estes isolados não

**QUADRO VII**

Recomendações para prevenção e controlo da infecção por *Staphylococcus aureus* com susceptibilidade intermediária aos glicopeptídeos (GISA)

1. Isolamento do doente num quarto privado
2. Minimizar o nº de indivíduos cuidadores do doente, iniciando cuidados de 1 para 1 por pessoal de Saúde específico
3. Uso de máscaras e luvas ao entrar no quarto do doente
4. Lavagem das mãos com antibacteriano imediatamente após a remoção das luvas
5. Educar o pessoal de Saúde acerca da epidemiologia do GISA e acerca das precauções apropriadas de controlo da infecção
6. Iniciar estudos epidemiológicos e investigações laboratoriais
7. Executar culturas de base de espécies das mãos e narinas dos indivíduos em contacto com o doente
8. Monitorizar o pessoal de Saúde acerca da aquisição do isolado
9. Consultar as entidades competentes (comissão intra-hospitalar de antibioterapia)
10. Informar o médico do doente, pessoal da admissão ou da sala de emergência e pessoal de admissão das Unidades de Cuidados Intensivos acerca da presença de um doente com GISA

*Adaptado de "Interim guidelines for prevention and control of staphylococcal infection associated with reduced susceptibility to vancomycin." MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:626-628,635<sup>76</sup>.*

**QUADRO VIII**

Situações em que o uso de vancomicina deve ser desencorajado

**Profilaxia de rotina**

Doentes cirúrgicos sem alergias aos antibióticos beta-lactâmicos que ponham em risco a vida

Recém-nascidos de baixo peso

Doentes em diálise

Doentes com neutropenia

Doentes com cateteres venosos centrais

**Tratamento empírico**

Doentes febris com neutropenia que não estão em alto risco de resistência à infecção por Gram-positivos

Recém-nascidos de baixo peso com febre

**Descontaminação do tracto digestivo**

*Adaptado de CDC: "Recommendations for Preventing the Spread of Vancomycin Resistance Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)." MMWR 1995;44(RR12):1-13<sup>41</sup>.*

### QUADRO IX

Situações em que o uso de vancomicina está indicado

1. Doentes com uma hemocultura isolada positiva para estafilococos coagulase positivo
2. Doentes colonizados com *S. aureus* metilino-resistente
3. Doentes com colite por *Clostridium difficile* (tratamento de 1.ª linha)
4. Doentes em diálise para os quais é desejável este tratamento
5. Doentes com infecções por Gram-positivos que não são devidas a organismos resistentes

Adaptado de CDC: "Recommendations for Preventing the Spread of Vancomycin Resistance Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)." *MMWR* 1995;44(RR12):1-13<sup>41</sup>.

são susceptíveis aos antibióticos beta-lactâmicos habitualmente utilizados de forma empírica para o tratamento de uma variedade de infecções. O tratamento empírico inadequado pode permitir que a infecção por SAMR progrida, conduzindo a complicações clínicas<sup>30,34</sup>. No entanto, visto que o SAMR adquirido na comunidade é geralmente susceptível a vários antimicrobianos, a vancomicina não deve ser usada por rotina no tratamento destas infecções<sup>30</sup>. Em Portugal, um trabalho de Sá Leão e colegas mostrou que menos de 0,1% da população saudável, que incluía 823 incorporados na Força Aérea, 225 estudantes universitários de cursos, com excepção de Medicina, 107 estudantes do ensino secundário e 2111 crianças em infantários, eram portadores de SAMR<sup>75</sup>.

### TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA COLONIZAÇÃO POR GISA

As recomendações para a prevenção da disseminação, colonização e infecção por GISA surgiram logo após a transferência laboratorial do gene *van* para o *S. aureus*<sup>9,41,6,76</sup> (Quadro VII). A prevenção da emergência destas estirpes com-

porta também a restrição do uso da vancomicina às situações em que realmente esta está indicada<sup>41</sup> (Quadro VIII, Quadro IX).

### Correspondência

Isabel Ribeiro  
Alameda Jardins d'Arrábida, 1114, 6º D  
4400-478 São Pedro da Afurada  
Vila Nova de Gaia

### BIBLIOGRAFIA

1. EMORI TG, GAYNES RP: An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:428-442
2. LOWY FD: *Staphylococcus aureus* Infections. *N Engl J Med* 1998; 339: 520-532
3. PANLILIO A, CURVER DH, GAYNES RP, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:582-586
4. SPELLER DCE, JOHNSON AP, JAMES D, et al: Resistance to methicillin and other antibiotics in isolates of *Staphylococcus aureus* from blood and cerebrospinal fluid, England and Wales, 1989-95. *Lancet* 1997;350:323-325
5. MARANAM MC, MOREIRA B, BOYLE-VAVRA S, et al: Antimicrobial resistance in staphylococci. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:813-849

TRATAMENTO E PREVENÇÃO DAS INFECÇÕES E DA COLONIZAÇÃO  
POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*/ISABEL RIBEIRO, RUI CASTANHEIRA

6. SMITH TL, PEARSON ML, WILCOX KR, et al: Emergence of Vancomycine Resistance in *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 1999; 340: 493-501
7. BOYCE JM, JACKASON MM, PUGLIESE G, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a briefing for acute care hospitals and nursing facilities. Infect Control Hosp Epidemiol 1994;15:105-115
8. MULLIGAN ME, MURRAY-LEISURE KA, RIBNER BS, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. Am J Med 1993;94:313-328
9. EDMOND MB, WENZEL RP, PASCULLE AW: Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Perspectives on Measures Needed for Control. Ann.Intern Med 1996; 124:329-334
10. CDC. Guideline for Isolation Precautions in Hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:53-80
11. PARADISI F, CORTI G, MESSERI D: Antistaphylococcal (MSSA,MRSA,MSSE,MRSE) antibiotics. Antibiotic therapy, part II 2001;85:1-13
12. NOBLE WC, VALKENBURG HA, WOLTERS CHL: Carriage of *Staphylococcus aureus* in random 2. samples of a normal population. J Hyg (Lond) 1967;65:567-573
13. CASEWELL MW, HILL RLR: The carrier state: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1986;18:Suppl A:1-12
14. BOYCE JM: Diagnosis and Treatment of Serious Antimicrobial-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. Infectious Diseases Clinical Updates 1998; volume IV, Issue 4
15. SANFORD BA, RAMSAY MA: In vivo localization of *Staphylococcus aureus* in nasal tissues of healthy and influenza A virus-infected ferrets. Proc Soc Exp Biol Med 1989;191:163-169
16. SHUTER J, HATCHER VB, LOWY FD: *Staphylococcus aureus* binding to human nasal mucin. Infect Immun 1996; 64:310-318
17. CHARLEBOIS ED, BANGSBERG DR, MOSS NJ, et al: Population-Based Community Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in the Urban Poor of San Francisco. Clin Infect Dis 2002; 34:425-433
18. MARTIN JN, PERDREAU-REMYINGTON F, KARTALIJA M, et al: A randomized clinical trial of mupirocin in the eradication of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in human immunodeficiency virus disease. J Infect Dis 1999;180:896-899
19. Classics in infectious diseases: "On abscesses": Alexander Ogston (1844-1929). J Infect Dis 1984;6:122-128
20. BARRET FF, MCGEHEE RF, FINLAND M, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital. N Engl J Med 1968;279:441-448
21. BRUMFILL W, HAMILTON-MILLER J: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 1989;320:1188-1196
22. VOSS A, MILATOVIC D, WALLRAUCH-SCHWARZ C, et al: Methicillin-resistant staphylococci in Europe. Eur J Clin Microbial Infect Dis 1994; 13:50
23. MUDER RR, BRENNEN C, WAGENER MW, et al: Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. Ann Intern Med 1991;114:107-112
24. TERPENNING MS, BRADLEY SF, WAN JY, et al: Colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria in a long term care facility. J Am Geriatr Soc 1994;42:1062-1069
25. FRIDKIN SK, STEWARD CD, EDWARDS JR, et al: Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE phase 2. Clin Infect Dis 1999; 29:245
26. VICENT J-L, BIHARI DJ, SUTER PM, et al: European Prevalence of infection in Intensive Care unit in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA 1995; 274:639
27. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections – Michigan. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981;30:185-187
28. BRADLEY SF, TERPENNING MS, RAMSEY MA, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: colonization and infection in a long term care facility. Ann Intern Med 1991;115:417-422
29. CHAMBERS HF: Methicillin resistance in Staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1997;10:781-791
30. NAIMI TS, LEDELL KH, BOXRUD DJ, et al: Epidemiology and Clonality of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996-1998. Clin Infect Dis 2001;33:990-996
31. FRANK AL, MARCINAK JF, MANGAT PD, et al: Community-acquired and clindamycin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. Pediatr Infect Dis J 1999;18:993-1000
32. FRANK AL, MARCINAK JF, MANGAT PD, et al: Increase in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. Clin Infect Dis 1999;29:935-936
33. ABI-HANNA P, FRANK AL, QUINN JP, et al: Clonal features of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. Clin Infect Dis 2000;30:630-631
34. Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – Minnesota and North Dakota, 1997-1999. JAMA 1999;282:1123-1125
35. HEROLD BC, IMMERGLUCK LC, MARANAM MC, et al: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. JAMA 1998;279:593-598
36. SHOPSIN B, MATHERMA B, MARTINEZ J, et al: Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the community. J Infect Dis

- 2000;182:359-362
37. BOYCE JM: Are the epidemiology and microbiology of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* changing? JAMA 1998;279:623-624
  38. HAMOUDI AC, PALMER RN, KING TL: Nafcillin resistant *Staphylococcus aureus*: a possible community origin. Infect Control 1983;4:153-157
  39. ROBERTS RB, LENCASTRE AD, EISNER W, et al: Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 12 New York hospitals. MRSA Collaborative Study Group. J Infect Dis 1998;178:164-171
  40. NOBLE WC, VIRANI Z, CREE RG: Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol Lett 1992;72:195-198
  41. CDC: Recommendations for Preventing the Spread of Vancomycin Resistance Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR 1995;44(RR12):1-13
  42. HIRAMATSU K, HANAKI H, INO T, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997;40:135-136
  43. PLOY MC, GRELAUD C, MARTIN C, et al: First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. Lancet 1998;351:1212
  44. SIERADZKI K, ROBERTS RB, HABER SW, TOMASZ A: The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. N Engl J Med 1999; 340:517-523
  45. HIRAMATSU K, HANAKI H, INO T, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997;40:135-136
  46. SIERADZKI K, TOMASZ A: Inhibition of cell wall turnover and autolysis by vancomycin in a highly vancomycin-resistant mutant of *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol 1997;179:2557-2566
  47. HIRAMATSU K, ARITAKA N, HANAKI H, et al: Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 1997;350:1670-1673
  48. LEVINE DP, FROMM BS, REDDY BR: Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampicin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. Ann Intern Med 1991;115:674-680
  49. LARCHMER AW: *Staphylococcus aureus* endocarditis. Ann Intern Med 1991;115:739-741
  50. MILLER MH, WEXLER MA, STEIGBIGEL NH: Single and combination antibiotic therapy of *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis: emergence of gentamicin-resistant mutants. Antimicrob Agents Chemother 1978;14:336-343
  51. KORZENIOWSKI O, SANDE MA, National Collaborative Study Group: Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and nonaddicts: a prospective study. Ann Intern Med 1982;97:496-503
  52. WILSON WR, KARCHAMER AW, DAJANI AS, et al: Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. JAMA 1995;274:1706-1713
  53. TRUCKSIS M, HOOPER DC, WOLFSON JS: Emerging resistance to fluoroquinolones in staphylococci: an alert. Ann Intern Med 1991;114:424-426
  54. SWANEY SM, AOKI H, GANOZA MC, et al: The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:3251-3255
  55. RUBINSTEIN E, CAMMARATA SK, OLIPHANT TH, et al: Linezolid (PNU-100766) versus Vancomycin in the Treatment of Hospitalized Patients with Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. Clin Infect Dis 2001;32:402-412
  56. TSIODRAS S, GOLD HS, SALOUKAS G, et al: Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. Lancet 2001;358:207-208
  57. LOW DE: Quinopristin/dalfopristin: spectrum of activity, pharmacokinetics, and initial clinical experience. Microb Drug Resistance 1995;1:22334
  58. COCITO C, DI GIAMBATTISTA M, NYSSSEN E, et al: Inhibition of protein synthesis by streptogramins and related antibiotics. J Antimicrob Chemother 1997;39 (suppl A):713
  59. BOUANCHAUD DH: In vitro and in vivo antibacterial activity of quinopristin/dalfopristin. J Antimicrob Chemother 1997;39:Ç(suppl A):1521
  60. ALLIGNET J, AUBERT S, MORVAN A, et al: Distribution of genes encoding resistance to streptogramin A and related compounds among staphylococci resistant to these antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:252328
  61. YU VL, GOETZ A, WAGENER M, et al: *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. N Engl J M 1986; 315: 91-96
  62. WENZEL RP, PERL TM: The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and the incidence of post-operative wound infection. J Hosp Infect 1995;31:13-24
  63. REAGAN DR, DOEBBELING BN, PFALLER MA, et al: Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. Ann Intern Med 1991;114:101-106
  64. MOY JA, CALDWELL-BROWN D, LIN AN, et al: Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* after long-term treatments of patients with epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol 1990;22:893-895
  65. HSU CCS: Serial survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage among residents in a nursing home. Infect Control Hosp Epidemiol 1991;12:416-421

TRATAMENTO E PREVENÇÃO DAS INFECÇÕES E DA COLONIZAÇÃO  
POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*/ISABEL RIBEIRO, RUI CASTANHEIRA

66. MURPHY S, DENMAN S, BENNETT RG, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a long-term care facility. J Am Geriatr Soc 1992;40:213-217
67. THOMAS JC, BRIDGE J, WATERMAN S, et al: Transmission and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a skilled nursing facility. Infect Control Hosp Epidemiol 1989;10:106-110
68. STRAUSBAUGH LJ, CROSSLEY KB, NURSE BA, THRUPP LD, SHEA Long-Term-Care Committee: Antimicrobial Resistance in Long-Term-Care Facilities. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:129-140
69. STRAUSBAUGH LJ, JACOBSON C, SEWELL DL, et al: Antimicrobial therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in residents and staff of a Veterans'Affair nursing home care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13:151-159
70. KAUFFMAN CA, TERPENNING MS, HE X, et al: Attempts to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a long term care facility with the use of mupirocin ointment. Am J Med 1993;94:371-378
71. PALMER B, DULA R, ZAKARIA W, et al: Factors associated with outpatient acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Infect Control Hosp Epidemiol 1994;15(Suppl):22
72. WARSHAWSKY B, HUSSAIN Z, GREGSON DB, et al: Hospital- and community-based surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: previous hospitalization is the major risk factor. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:724-727
73. CRAVEN DE, RIXINGER AL, GOULART TA, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia linked to intravenous drug abusers using a "shooting gallery". Am J Med 1986;80:770-776
74. BERMAN D, SCHAEFLER S, SIMBERKOFF MS, et al: *Staphylococcus aureus* colonization in intravenous drug abusers, dialysis patients, and diabetics. J Infect Dis 1987;155:829-831.
75. SÁ-LEÃO R, SANTOS SANCHEZ I, ALVES C, et al: Low prevalence of carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthy Portuguese populations (abstract 157). Paper presented at:40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto, Canadá), 2000, p. 69
76. CDC: Interim guidelines for prevention and control of staphylococcal infection associated with reduced susceptibility to vancomycin. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:626-628,635