

**UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**PREVALÊNCIA DE *Staphylococcus aureus*
IMPORTADO PARA AS UNIDADES DE
TERAPIA INTENSIVA DE HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO**

Mestranda:

Silvana Maria de Moraes Cavalcanti

Orientador:

Prof. Dr. Emmanuel Rodrigues de França

Co-orientadora:

Prof^a Dr^a Ângela Cristina Rapela Medeiros

**Recife - PE
2006**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**PREVALÊNCIA DE *Staphylococcus aureus*
IMPORTADO PARA AS UNIDADES DE
TERAPIA INTENSIVA DE HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO**

Dissertação apresentada por
SILVANA MARIA DE MORAIS CAVALCANTI
como requisito para obtenção do grau de
Mestre em Medicina
Área de Concentração: Clínica Médica

Mestranda:

Silvana Maria de Moraes Cavalcanti

Orientador:

Prof. Dr. Emmanuel Rodrigues de França

Co-orientadora:

Prof^a Dr^a Ângela Cristina Rapela Medeiros

Recife - PE

2006

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que se empenharam na minha formação, vibraram a cada conquista e serviram de exemplo e estímulo para o meu crescimento profissional e humano.

A Ramiro, pelo apoio e assistência afetiva.

A Amanda e Mariana, pela compreensão nos momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que me ensinaram a superar dificuldades e lutar para alcançar os objetivos almejados, estando sempre presentes, como pais e amigos.

Ao Dr. Emmanuel Rodrigues de França e a todos os professores, preceptores e médicos residentes, que compõem a Disciplina de Dermatologia da Universidade de Pernambuco, pela compreensão e substituição nos momentos de ausência.

À Dra. Ângela Cristina Rapela Medeiros, pelas orientações ao longo dessa dissertação, que foram mais que o partilhar o saber. Foram o ensinar o caminho de uma vida de criação, de crescimento e de apoio, mostrando que o exemplo é o que constrói.

Ao Dr. Carlos Cabral, chefe do laboratório de Microbiologia da Universidade de Pernambuco, que, gentilmente, permitiu que eu realizasse a parte prática dessa dissertação, com o aprendizado da perseverança e pelas orientações recebidas na realização dos exames laboratoriais.

À Dr^a Marinalda Anselmo Vilela e ao Dr Francisco Montenegro, preceptora e professor da disciplina de Microbiologia, que me mostraram, com carinho, que a realização de uma dissertação é muito mais que a coleta de dados, é a construção de uma amizade fundamentada no auxílio, minha gratidão.

À Dr^a Sandra Maria Lavareda de Souza, por permitir que eu partilhe de seu saber, para erigir minha carreira.

À Vanessa Santos Lins, Vagner Luís Mendes Oliveira e Bruno Ricardo Arantes, estagiários do laboratório de microbiologia do Hospital Universitário

Oswaldo Cruz, que se dispuseram a ajudar uma mestranda desesperada.

Aos funcionários do Laboratório de Microbiologia da Universidade de Pernambuco, Sr. Manoel Gomes de Andrade, Luciano José da Silva e Jefth de Melo Araújo, que foram sobrecarregados, nas suas atividades, durante a realização dos exames laboratoriais, porém souberam entender e ajudar, sempre que necessitei.

Aos colegas do mestrado, e a Dra. Fátima Brito, pela união e amizade, possibilitando nosso crescimento profissional e humano

À Dr^a Daniela Menezes, pela ajuda na coleta dos dados de alguns pacientes, agradeço, esperando poder vê-la seguindo o caminho da pesquisa.

Às enfermeiras das Unidades de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Oneide Juclândia, Liliana Carneiro e Ivanelle Maria Soares, que estiveram sempre dispostas a contribuir para concretização desta pesquisa.

À funcionária do HUOC, Maria do Espírito Santos (Lia), por sua dedicação, por ter iluminado os caminhos administrativos desse mestrado.

EPÍGRAFE

Se não houver frutos,
Valeu a beleza das flores.
Se não houver flores,
Valeu a sombra das folhas.
Se não houver folhas,
Valeu a intenção da semente.

Henfil
(1944-1988)

RESUMO

O *Staphylococcus aureus* é um dos principais patógenos que coloniza indivíduos saudáveis na comunidade e responde por infecções em pacientes hospitalizados. Para determinar a prevalência de *S. aureus* meticilina-resistente e sensível, importados para as UTI e fatores de risco para colonização, foi realizado estudo descritivo envolvendo 231 pacientes, internados no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, entre janeiro e abril de 2003. Secreção colhida em narinas, axilas, região perineal e dermatoses com soluções de continuidade, nas primeiras 48 horas de internamento na Unidade de Terapia Intensiva, foi semeada nos meios de cultura ágar sangue e manitol salino. A identificação foi feita por testes de Gram, coagulase, desoxirribonuclease e aglutinação do látex Slidex Staph Test[®]. Identificou-se *S. aureus* meticilina-resistente em ágar Mueller Hinton com oxacilina e pesquisa da proteína ligante de penicilina-2a por aglutinação. As prevalências de *S. aureus*, meticilina-resistente e sensível foram 87/231(37,7%), 30/231 (13%) e 57/231 (24,8%), respectivamente. Idade, sexo, uso de antibioticoterapia, corticoterapia ou imunossupressores, motivo e local do internamento não se associaram à presença do *S. aureus* ou do meticilina-resistente. Houve associação significativa entre procedência hospitalar e colonização por *S. aureus*, independente da cepa, e entre internamento anterior e presença do *S. aureus* meticilina-resistente. As narinas foram o sítio de colonização significativa, por *S. aureus* meticilina-resistente (47/57=82,4%) e sensível (23/30=76,7%). Recomenda-se que seja realizado rastreamento de *S. aureus* meticilina resistente e sensível em todos os pacientes internados em UTI, como medida de redução dos riscos de morbidade e mortalidade a que ficam expostos pela ausência de tratamento.

Descritores: 1. Prevalência. 2. *Staphylococcus aureus*. 3. Resistência à Meticilina 4. Unidade de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is the most important pathogen that colonizes health community people and responsible for infections of hospitalized patients. Aiming to determine the prevalence of *S. aureus* methicillin-resistant and sensible on imported cases for intensive care unit and risk factors to colonization, a descriptive study was carried out involving 231 patients, interned at Hospital Universitário Oswaldo Cruz, from January to April 2003. Secretions collected from anterior nostrils, axils, perineum and dermatosis with continuity solutions of all patients, within the first 48 h from admission at the intensive care unit, were scattered on blood agar and manitol salt agar. The identification included Gram dye, coagulase, desoxyribonuclease tests, and agglutination Slidex Staph Test[®]. The methicillin-resistant *S. aureus* was identified by growth in Mueller Hinton ágar with oxacilin, and by penicillin binding protein-2a agglutination test. Prevalences of *S. aureus* methicillin-resistant and sensible were 87/231 (37,7%), 30/231 (13%) and 57/231 (24,8%), respectively. Age, sex, antibiotic therapy, corticotherapy or immune herapy and internment cause and place were not associated to colonization by *S. aureus* or methicillin-resistant. There was a significant association between hospital precedence and *S. aureus* colonization, independently of straim, as well as between previous internment and methicillin-resistant *S. aureus* presence. Independently of straim, nostrils were the significant main colonization site for methicillin-resistant *S. aureus* (47/57=82,4%) and methicillin-sensible (23/30=76,7%). It is recommended that all patients interned at intensive care unit should be screened to resistant and sensible methicillin *S. aureus* as a conduct to reduce morbidity and mortality risk because of lack of treatment.

Key words: 1. Prevalence. 2. *Staphylococcus aureus*. 3. Methicillin-resistence. 4. Intensive Therapy Unit.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos 87 pacientes com exame microbiológico positivo para MRSA e MSSA, importados para as UTI, quanto aos sítios de colonização – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Jan.-Abr./ 2003..... 61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anatomia do nariz.....	32
Figura 2 – Placa de ágar sangue colonizada por <i>S. aureus</i>	49
Figura 3 – Placa de manitol salino colonizada por <i>S. aureus</i>	49
Figura 4 – Aspecto de cacho de uva de colônia de <i>S. aureus</i> , corada pelo Gram, observada em microscópio óptico, em aumento de 100x	50
Figura 5 – Teste de coagulase em tubo para identificação de <i>S. aureus</i>	51
Figura 6 – Teste de DNase para identificação de <i>S. aureus</i>	52
Figura 7 – Teste de aglutinação Slidex Staphy Plus® para identificação de <i>S. aureus</i>	52
Figura 8 –Identificação de <i>S. aureus</i> meticilina resistente no meio MRSA (Probac do Brasil®).....	53
Figura 9 –Identificação de <i>S. aureus</i> meticilina-resistente utilizando disco de difusão com 1 µg oxacilina	54
Figura 10 –Identificação de <i>S. aureus</i> meticilina-resistente através do teste de aglutinação PBP2a.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos 231 pacientes segundo a presença de <i>S. aureus</i> importados para as UTI, quanto ao sexo e faixa etária – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Jan.-Abr./ 2003	57
Tabela 2 - Distribuição dos 231 pacientes segundo presença de <i>S. aureus</i> importados para as UTI, quanto ao motivo de internamento – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Jan.-Abr./ 2003	58
Tabela 3 - Distribuição dos 231 pacientes segundo presença de <i>S. aureus</i> importados para as UTI, quanto à unidade de internamento – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Jan.-Abr./ 2003	58
Tabela 4 - Distribuição dos 231 pacientes segundo presença de <i>S. aureus</i> importados para as UTI, quanto à procedência – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Jan.-Abr./ 2003	59
Tabela 5 - Distribuição dos 231 pacientes segundo presença de <i>S. aureus</i> importados para as UTI, quanto à antibioticoterapia – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Jan.-Abr./ 2003	59
Tabela 6 - Distribuição dos 231 pacientes segundo presença de <i>S. aureus</i> importados para as UTI, quanto ao uso de corticóides e ou imunossupressores – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Jan.-Abr./ 2003	60
Tabela 7 - Distribuição dos 231 pacientes segundo presença de <i>S. aureus</i> importados para as UTI, quanto ao internamento anterior – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Jan.-Abr./ 2003	60

SIGLAS

- CAPD – diálise peritoneal ambulatorial contínua
CDC – Centers for Disease Control and Prevention
CIM – concentração inibitória mínima
DIP – doenças infecto-parasitárias
DNase – desoxirribonuclease
HIV – vírus da imunodeficiência humana
HUOC – Hospital Universitário Oswaldo Cruz
MRSA – *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente
MSSA – *Staphylococcus aureus* meticilina-sensível
p – probabilidade
PCR – reação em cadeia polimerase
RNase – ribonuclease
RR – risco relativo
SCN – *Staphylococcus coagulase* negativo
SCP – *Staphylococcus coagulase* positivo
TSS – síndrome do choque tóxico
TSST-1 – toxina 1 da síndrome do choque tóxico
UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

RESUMO.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
LISTA DE GRÁFICOS	IX
LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE TABELAS	XI
SIGLAS.....	XII
1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Justificativa.....	20
2 OBJETIVOS.....	22
2.1 Geral	22
2.2 Específicos.....	22
3 REFERENCIAL TEÓRICO	23
3.1 O <i>Staphylococcus aureus</i>.....	24
3.1.1 Produtos de metabolismo.....	24
3.1.1.1 Enzimas	24
3.1.1.2 Toxinas.....	26
3.1.1.3 Slime	28
3.1.2 Estruturas de revestimento.....	29
3.1.3 Resistência a antimicrobianos.....	30
3.2 Determinantes da colonização nasal pelo <i>S. aureus</i>.....	31
3.2.1 Fatores do hospedeiro.....	32
3.2.2 Fatores bacterianos.....	33
3.3 Identificação do <i>S. aureus</i>	34
3.3.1 Cultura.....	34
3.3.2 Microscopia	35
3.3.3 Testes bioquímicos.....	36
3.3.4 Testes imunológicos	38
3.3.5 Identificação do MRSA	39
3.4 Tratamento do portador de <i>S. aureus</i>.....	41
3.4.1 Aplicação local de antibióticos	41
3.4.2 Uso de antibióticos sistêmicos	42

4	PACIENTES E MÉTODOS	43
4.1	Desenho do estudo.....	43
4.2	Tamanho amostral.....	43
4.3	Sujeitos do estudo	44
4.4	Variáveis e conceitos	44
4.4.1	Variáveis relativas à bactéria	45
4.4.2	Variáveis relativas ao paciente.....	45
4.4.3	Variáveis relativas às condições de internamento	46
4.4.4	Variáveis relativas ao sítio da coleta	47
4.5	Coleta de dados	47
4.6	Métodos laboratoriais	48
4.6.1	Identificação do <i>S. aureus</i>	48
4.6.1.1	Isolamento bacteriológico.....	48
4.6.1.2	Identificação do <i>S. aureus</i>	49
4.6.2	Identificação do <i>S. aureus</i> metilina resistente	53
4.7	Aspectos éticos	56
4.8	Processamento e análise dos dados	56
5	RESULTADOS.....	57
6	DISCUSSÃO	62
7	SUGESTÕES.....	67
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
9	ANEXOS	<u>76</u>

1 INTRODUÇÃO

A palavra *Staphylococcus* deriva do termo grego *Staphyle* que significa cacho de uvas (CHAMBERS, 1997). Os mesmos são organismos Gram-positivos, membros da família *Micrococcaceae* a qual compreende quatro gêneros: *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Planococcus* e *Stomatococcus*. Eles estão presentes em pele, glândulas da pele e membranas mucosas de mamíferos e pássaros (KLOOS e BANNERMAN, 1999; LOWY, 1998), sendo muitas vezes encontrados também na boca, glândulas mamárias e nos tratos gastrintestinal, urinário e respiratório alto (PEDRO e BRANCHINI, 1996).

O gênero *Staphylococcus* é constituído atualmente por 36 espécies (LEME, 2001), dentre as quais as mais comumente associadas às doenças humanas incluem *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis* e *S. schleifri* (MURRAY et al., 2000a).

São classificados em dois grandes grupos, estafilococos coagulase-negativo (SCN) e estafilococos coagulase-positivo (SCP) (LEE et al, 2003; BROOKS et al., 2000; HIGHET et al., 1998). Os SCN são membros da flora cutânea normal e das vias respiratórias; porém podem causar infecções, as quais associam-se, com freqüência, a dispositivos e aparelhos implantados, principalmente, em pacientes imunocomprometidos, muito jovens ou idosos. Cerca de 75% das infecções ocasionadas por estafilococos coagulase-negativos têm como agente *Staphylococcus epidermidis* (BROOKS et al., 2000).

Os SCP constituem o grupo mais importante por causarem infecções superficiais e profundas. Há três espécies de estafilococos produtoras de coagulase: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), que no grupo é o principal causador de infecções em humanos, *Staphylococcus intermedius* e

Staphylococcus hyidus, responsáveis por doença em animais (PEDRO e BRANCHINI, 1996).

O *S. aureus* pode determinar doenças clinicamente manifestas ou o estado de portador assintomático, também denominado colonização ou simplesmente portador quando presente no organismo do hospedeiro sem ocasionar lesões aparentes (CDC, 2000; CDC, 1999; LOWY, 1998; PEDRO e BRANCHINI, 1996). Essa bactéria faz parte da flora transitória da pele em até um terço da população em geral, tendo como principais sítios reservatórios o vestíbulo nasal (35%) e a região perineal (20%) além das regiões umbilical, axilar e interpododáctila (5% a 10%), de onde poderá ocorrer disseminação provocando doença e transmissão a outros indivíduos (AZULAY e AZULAY, 1997). Tais sítios podem estar colonizados persistentemente, intermitentemente ou serem resistentes à colonização pela bactéria (NOUWEN et al., 2001; VANDENBERG e VERBRUGH, 1999; VANDENBERG et al., 1999).

A transmissão pode se dar por contato direto (CDC, 2001). No ambiente hospitalar, os trabalhadores da área de saúde (ELLIOT et al., 2002; BOYCE, 1996) ao prestarem assistência a pacientes portadores persistentes ou manusearem objetos colonizados podem contaminar suas mãos e subseqüentemente transmitir o organismo para outros pacientes ou permanecer por períodos variáveis sadios apesar da localização nas narinas anteriores (TAMMELIN et al., 2003; BOYCE, 1996).

Segundo a Sociedade Pediátrica Canadense (CPS-IDIC, 1999); as transmissões ambientais e por vias aéreas são incomuns, exceto em certas circunstâncias, como por exemplo, em unidades de queimados e unidades de terapia intensiva (UTI), onde podem ocorrer através de pacientes traqueostomizados com pneumonia por *S. aureus*.

O portador de *S. aureus* exerce papel chave na epidemiologia e na patogênese da infecção sendo o maior fator de risco para desenvolvimento de infecções hospitalares e adquiridas na comunidade (VANDENBERG e

VERBRUGH, 1999; BOYCE, 1996; SHUTER et al., 1996). A maioria das infecções estafilocócicas é proveniente de fonte endógena (PERL et al, 2002).

Em 2001, Von Eiff et al., ao analisarem o *S. aureus* de portador nasal como causa de bacteremia, constataram forte correlação entre cepas presentes nas narinas anteriores, isoladas no foco de infecção e encontradas no sangue de pacientes com bacteremia sugerindo uma origem endógena para a infecção. Resultados semelhantes, foram obtidos por Dupeyron et al. (2002), em estudo prospectivo, no qual, por técnicas de biologia molecular, detectaram cepas idênticas de MRSA nas narinas e no foco de infecção em pacientes internados em enfermaria de gastroenterologia. Estes autores também verificaram que a duração do internamento e a taxa de infecção foram significativamente maiores entre os pacientes que se tornaram portadores, quando comparados com aqueles que permaneciam não portadores.

Kluytmans et al. (1997) revisaram 59 trabalhos científicos, transversais, publicados entre 1934 e 1994 e analisaram a taxa média de *S. aureus* nas narinas de portadores em diversos grupos populacionais. Na população em geral a taxa média de portador nasal foi de 37,2%.

Valores maiores foram encontrados em pacientes que puncionavam repetidamente a pele (diabetes insulino-dependentes, pacientes submetidos a hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial contínua – CAPD, e usuários de medicações endovenosas), nos portadores de infecções cutâneas por *S. aureus*, de vírus da imunodeficiência humana (HIV), assim como nos pacientes com AIDS. Beaujean et al. (1999) afirmaram que a presença de infecções cutâneas por *S. aureus* é o maior risco para a persistência da condição de portador. Martin et al. (1999) e Sissolak et al. (2002) encontraram prevalência de 43% de portadores dentre pacientes infectados pelo HIV; Shapiro et al. (2000) e Nguyen et al. (1999), estudando pacientes com AIDS, confirmaram os dados de Kluytmans et al. (1997).

Com o surgimento de cepas de *S. aureus* resistentes à maioria dos antibióticos beta-lactâmicos, inclusive a metilina e glicopeptídeos, maior número de estudos foi desenvolvido com o objetivo de detectar os fatores de

risco para o desenvolvimento da condição de portador de MRSA (VANDENBERG e VERBRUBH, 1999; VANDENBERG et al, 1999). Maior risco para colonização e subsequente, infecção pelo *S. aureus* metilicina resistente (MRSA) é observado em: pacientes imunodeprimidos, expostos a antibioticoterapia, diabéticos insulino-dependentes, pacientes em uso de cateteres, pessoas em contato com pacientes colonizados ou infectados por esta bactéria (HADDADIN et al., 2002), maiores de 60 anos (LUCET et al, 2003; CDC, 2003; HADDADIN et al., 2002), pacientes com dermatoses que cursam com soluções de continuidade da pele (LUCET et al., 2003; HADDADIN et al., 2002; SCANVIC et al., 2001), aqueles com história de hospitalização (LUCET et al., 2003; SCANVIC et al., 2001) ou de cirurgia (LUCET, et al., 2003; HADDADIN et al., 2002; KALMEIJER et al., 2000), pacientes transferidos após internamento hospitalar prolongado e portadores de doenças crônicas (LUCET et al., 2003).

Girou et al. (1998), recomendam seleção de MRSA dentre pacientes com história de admissão hospitalar em áreas de alto risco, como UTI, pacientes com internamentos prévios, readmitidos ou transferidos de outras áreas do hospital e naqueles que foram submetidos à cirurgia de grande porte. Scanvic et al. (2001) e Papia et al. (1999) ao identificarem que a condição de portador de MRSA persiste no mínimo por três meses após a alta hospitalar, recomendam que pacientes readmitidos nesse período sejam submetidos a triagem para MRSA e, isolados em enfermaria individual ou com dois leitos, em caso de positividade. Todavia, Lucet et al. (2003) afirmam que todos os pacientes admitidos na UTI, independentemente de internamento prévio, devem ser rastreados para MRSA, em virtude de não terem identificado fatores associados com MRSA que permitissem um escore de sensibilidade para predizer o estado de portador.

Conceitua-se como caso importado de MRSA em UTI, o paciente no qual se identifique a bactéria em amostras colhidas dentro de 48h (DUPEYRON et al., 2002; TALON e BERTRAND, 2001; CHAIX et al., 1999) a 72h após a admissão (GIROU et al., 2000; PAPIA et al., 1999; GIROU et al., 1998), o que possibilita a implementação precoce de medidas de controle, como: isolamento do portador em sala individual ou com dois leitos, uso de

luvas e gorros por todos os contactantes destes pacientes, lavagem das mãos com soluções anti-sépticas após manuseio dos mesmos, uso de máscaras (CDC, 2000; GIROU et al., 1998). Para reduzir a taxa de aquisição de MRSA na UTI e diminuir o risco de transmissão cruzada, esses autores orientam que, além das demais medidas de controle, adotem-se: uso de clorexidina a 4% nos banhos dos pacientes, em dias alternados e de mupirocin nasal naqueles que apresentam o MRSA apenas nas narinas (GIROU et al., 1998).

Rastreamento de rotina e adoção de medidas de controle durante a admissão em áreas de alta endemicidade para MRSA, como a UTI (CHAIX, et al, 1999, GIROU et al., 1998) e enfermaria de dermatologia (GIROU et al, 2000) são consideradas estratégias eficazes em relação aos custos e benefícios. Girou et al. (1998) relatam que o total dos custos do programa de controle são inferiores a média dos custos atribuídos à infecção pelo MRSA.

1.1 Justificativa

O comprometimento do estado de saúde, por si só, expõe os pacientes internados em UTI a maior risco de infecções, das quais algumas são preveníveis por meio de condutas já integradas na rotina.

Dentre estas infecções, as causadas por MRSA, são muito importantes, visto que as características dessas bactérias restringem as opções terapêuticas.

Uma epidemia por *S. aureus*, meticilina resistente ou sensível, pode se dever à transmissão de uma cepa para outros pacientes. Frequentemente, isto ocorre quando um paciente ou profissional da área de saúde é colonizado com *S. aureus* (isto é, porta o organismo mas não mostra sinais ou sintomas clínicos de infecção). A simples lavagem das mãos e o rastreamento desses portadores devem ser feitos para reduzir o número de pacientes infectados com *S. aureus*.

Essa identificação permitirá a adoção de medidas de controle direcionadas especificamente a esses casos importados, desencadeando um ciclo de benefícios, que motivou a presente pesquisa.

A internação em UTI facilita tanto a coleta de material nas primeiras 72h após admissão, quanto à implantação das medidas de controle, visto que o número de pacientes é pequeno e a vigilância sobre eles é maior.

A escolha do tema se deveu à compreensão de que identificar casos importados protegeria o portador, de infecções ocasionadas por cepas endógenas, os demais pacientes e os profissionais de saúde, por diminuir o risco de transmissão cruzada.

A esses fatores motivadores, devem-se acrescentar as citações de que os sítios de colonização de *S. aureus* mais freqüentes são narinas anteriores e pele, locais de fácil acesso para coleta de amostras por meio das quais todos os benefícios, clínico, científico e social, serão desencadeados.

A revisão da literatura demonstrou que a investigação de portadores do *S. aureus* em áreas de alta endemicidade para MRSA, como a UTI, é uma estratégia eficaz em relação aos custos e benefícios considerando-se o risco de infecções ocasionadas pelo mesmo.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Verificar a prevalência e os fatores de risco para colonização nasal e cutânea por *Staphylococcus aureus*, em caso importado para UTI do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) no período de 28 de janeiro a 15 de abril de 2003.

2.2 Específicos

- Diagnosticar casos importados de portadores de *S. aureus* em UTI do HUOC;
- Determinar a prevalência de portadores de *S. aureus* meticilina-resistente e sensível em casos importados para as UTI do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, por meio da positividade de exames laboratoriais de secreções nasal e cutânea, colhidas nas primeiras 48h após admissão nessas unidades;
- Caracterizar idade, sexo, internamento anterior, procedência, motivo e local de internamento, antibioticoterapia, corticoterapia ou terapia por imunossupressão como fatores de risco para colonização por *S. aureus*.
- Caracterizar idade, sexo, internamento anterior, procedência, motivo e local de internamento, antibioticoterapia, corticoterapia ou terapia por imunossupressão como fatores de risco para colonização por *S. aureus* meticilina-resistente.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

A capacidade patogênica do *S. aureus* decorre de fatores extracelulares e toxinas, juntamente com as propriedades invasivas da cepa, podendo ocasionar destruição tecidual ou invasão da corrente sanguínea dispersando o microrganismo em vários sítios do corpo (BROOKS et al., 2000; MURRAY et al., 2000a). As manifestações clínicas de algumas doenças estafilocócicas decorrem quase exclusivamente da atividade da toxina, como na síndrome da pele escaldada estafilocócica, também conhecida como doença de Ritter, na síndrome do choque tóxico e na intoxicação alimentar estafilocócica, enquanto outras doenças resultam da proliferação dos microrganismos, com conseqüente formação de abscesso e destruição tecidual o que acontece em infecções cutâneas, endocardite, pneumonia, empiema, osteomielite e artrite séptica (MURRAY et al, 2000a).

Infecções estafilocócicas graves raramente ocorrem em pessoas com sistema orgânico de defesa normal, mas podem acometer hospedeiros imunocomprometidos, especialmente quando hospitalizados (PEDRO e BRANCHINI, 1996). Fatores predisponentes incluem: injúria da pele normal, como por exemplo feridas traumáticas, queimaduras e incisões cirúrgicas, prévia infecção viral, presença de corpo estranho, como por exemplo: cateter endovenoso, prótese valvular ou articular, na qual um número significativamente menor de estafilococos é suficiente para estabelecer a doença (MURRAY et al, 2000b); alteração na flora normal após uso de antimicrobianos sem espectro para o *S. aureus* (HOWARD e KLOOS, 1993); presença de doenças associadas ao comprometimento da resposta de quimiotaxia ou fagocitose como a síndrome de Job Buckley, a síndrome de Wiskott-Aldrich, a doença granulomatosa crônica (MURRAY et al., 2000a) e uma miscelânea de doenças, como: diabetes mellitus, alcoolismo, doença arterial coronariana e neoplasias (HOWARD e KLOOS, 1993).

3.1 O *Staphylococcus aureus*

Tanto a estrutura celular do *S. aureus* quanto seus diversos componentes e produtos extracelulares contribuem para sua patogenicidade (LEE et al., 2003).

3.1.1 Produtos de metabolismo

Os principais produtos do metabolismo celular do *S. aureus* que contribuem para sua patogenicidade são as enzimas, as toxinas e o slime.

3.1.1.1 Enzimas

Os estafilococos produzem várias enzimas que atuam facilitando sua disseminação nos tecidos, sua proteção contra fagocitose ou contra a ação de antimicrobianos. Entre elas citam-se:

- as hialuronidases, produzidas por mais de 90% das cepas, hidrolisam os ácidos hialurônicos presentes na matriz do tecido conectivo, facilitando a disseminação bacteriana (MURRAY et al., 2000a);
- as nucleases atuam impedindo a reprodução celular dos tecidos através da clivagem do DNA pela DNase e impossibilitam a síntese protéica de células do hospedeiro, através da digestão do RNA pela RNase (MURRAY et al., 2000a),
- as fibrinolisinases, também conhecidas como estafiloquinases, produzidas por praticamente todas as cepas de *S. aureus*, são capazes de dissolver coágulos de fibrina (TODAR, 2002; MURRAY et al., 2000a),
- as lipases, através da hidrólise de lipídeos, permitem que os estafilococos colonizem áreas seborréicas da pele (MURRAY et al., 2000a). São produzidas por todas as cepas de *S. aureus* e por mais de 30% daquelas

coagulase negativas. Segundo Murray et al. (2000a), estas enzimas devem estar presentes para que os estafilococos possam invadir os tecidos cutâneos e subcutâneos, permitindo o desenvolvimento de infecções cutâneas superficiais,

- as catalases, produzidas por todos os estafilococos, impedem que o peróxido de hidrogênio, tóxico para a bactéria, se acumule nos tecidos, durante o metabolismo bacteriano e após a fagocitose, através de sua degradação em água e oxigênio (MURRAY et al., 2000a).
- as beta-lactamases, enzimas predominantemente extracelulares, (LOWY, 2003), sintetizadas pelos estafilococos quando expostos a antibióticos beta-lactâmicos, hidrolisam esse anel e assim inativam a maioria destes antibióticos, tornando os estafilococos resistentes aos mesmos (LOWY, 1998; LOWY, 2003; MURRAY et al., 2000b). Segundo Murray et al. (2000b) já foram descritas mais de 200 beta-lactamases diferentes e, por serem codificadas em plasmídeos, podem ser transferidas de um microrganismo para outro (MURRAY et al., 2000b; HOWARD e KLOOS, 1993).
- as coagulases são consideradas enzimas pela maioria dos autores (MURRAY et al., 2000a; LOWY, 1998; HOWARD e KLOOS, 1993), porém, para outros (FOSTER, 2003; BROOKS et al., 2000), são proteínas extracelulares semelhantes a enzimas. Segundo Murray et al. (2000a) e Kloos e Bannermanl (1999), as cepas de *S. aureus* sintetizam coagulase sob duas formas: uma ligada, denominada fator de aglutinação, e outra livre, também conhecida como coagulase extracelular. Foster (2003) relata que estudos genéticos têm demonstrado que a coagulase e o fator de aglutinação são entidades distintas, uma vez que a forma livre interage com a protrombina no plasma e produz estafilotrombina, a qual converte protrombina em sua forma ativa e libera fibrinopeptídeos de fibrinogênio, formando coágulos de fibrina (FOSTER, 2003; MURRAY et al., 2000a), enquanto que o fator de aglutinação, presente na superfície externa da maioria das cepas de *S. aureus*, liga-se ao fibrinogênio, convertendo-o em fibrina insolúvel, conferindo a capacidade de aglutinação ou agregação dos estafilococos (MURRAY et al., 2000a). O papel da coagulase na patogenia

da doença é especulativo, pois não há evidências que seja um fator de virulência. Todavia pode contribuir para a patogenicidade, formando uma camada de fibrina na superfície dos estafilococos permitindo-lhes proteger-se da fagocitose (BROOKS et al., 2000; MURRAY et al., 2000a; LOWY, 1998). Para Brooks et al. (2000), a coagulase também pode participar na patogenicidade, por inibição da atividade bactericida normal do sebo.

3.1.1.2 Toxinas

Os estafilococos produzem numerosas toxinas, que são agrupadas de acordo com seu mecanismo de ação. Incluem-se as citotoxinas, a leucocidina, e os superantígenos, que compreendem a toxina esfoliativa, as enterotoxinas e a toxina 1 da síndrome do choque tóxico (TSST-1).

As citotoxinas exercem efeito citopático e citolítico em várias células, incluindo eritrócitos, leucócitos, macrófagos, hepatócitos, linfócitos, linfoblastos, fibroblastos, neutrófilos e plaquetas e compreendem quatro subtipos: alfa, beta, gama e delta (HOWARD e KLOOS, 1993), além da leucocidina como entende Foster (2003).

A alfa toxina é uma proteína heterogênea que apresenta maior capacidade de ligar-se à membrana das células do hospedeiro, incluindo eritrócitos, danificando-a, além de desorganizar a musculatura lisa vascular (FOSTER, 2003; BROOKS et al., 2000).

A beta toxina, também denominada esfingomielinase C, é deletéria para eritrócitos humanos e para vários tipos de células (FOSTER, 2003; TODAR, 2002; BROOKS et al., 2000; MURRAY et al., 2000a). Parece que, juntamente com a alfa toxina, é responsável pela destruição tecidual, pela formação de abscessos característicos das doenças estafilocócicas e pela capacidade dessa bactéria proliferar mesmo na presença de intensa resposta inflamatória (MURRAY et al., 2000a).

A gama toxina apresenta atividade hemolítica (FOSTER, 2003; MURRAY et al., 2000a) e a delta toxina, uma proteína termoestável e

hidrofóbica, possui amplo espectro de atividade citolítica, parecendo capaz de romper membranas celulares através de ação do tipo detergente (FOSTER, 2003; MURRAY et al., 2000a).

A leucocidina é capaz de lisar leucócitos polimorfonucleares e macrófagos, efeito que é atribuído à alteração da bomba de sódio e potássio, que acarreta aumento da permeabilidade a cátions, secreção de proteínas e acúmulo de cálcio (HOWARD e KLOOS, 1993). Seu papel na patogenia da doença estafilocócica permanece desconhecido, visto que os estafilococos patogênicos podem não destruir os leucócitos e serem fagocitados tão eficazmente quanto as variedades não patogênicas. No entanto, apresentam capacidade de multiplicação intracelular muito ativa, enquanto os microrganismos não patogênicos tendem a morrer após a fagocitose (BROOKS et al., 2000).

A toxina esfoliatina, também denominada toxina epidermolítica ou esfoliatina A e B, responsável pela síndrome da pele escaldada estafilocócica (HOWARD e KLOOS, 1993), as enterotoxinas (FOSTER, 2003; TODAR, 2002; MURRAY et al., 2000a) e a Toxina 1 da síndrome do choque tóxico (TSST-1) (FOSTER, 2003; TODAR, 2002) são conhecidas como superantígenos. Ligam-se às moléculas do complexo de histocompatibilidade, principalmente da classe II sobre os macrófagos, interagindo com receptores específicos dos linfócitos T, acarretando a proliferação destes com conseqüente liberação de citocinas produzindo manifestações sistêmicas (TODAR, 2002; MURRAY et al, 2000a).

Descrevem-se seis enterotoxinas (A, B, C, D, E e F), produzidas por aproximadamente 505 cepas de *S. aureus*, quando o mesmo cresce em alimentos ricos em carboidratos e proteínas, podendo ocasionar intoxicação alimentar. O gene para produção das enterotoxinas pode estar localizado no cromossomo do *S. aureus*, porém pode ter sua produção ativa regulada por uma proteína exógena, transportada por plasmídeo (BROOKS et al., 2000, HOWARD e KLOOS, 1993).

As enterotoxinas, por serem resistentes á hidrólise pelas enzimas gástricas e jejunais, além da estabilidade ao aquecimento a 100°C durante 30

minutos, uma vez contaminando um produto alimentar por colonização estafilocócica, não são destruídas pela cocção do alimento, o que lhes confere papel importante na patogenicidade do *S. aureus* (BROOKS et al., 2000, HOWARD e KLOOS, 1993).

A TSST-1 é uma exotoxina produzida por algumas cepas de *S. aureus*, encontrada em cerca de 90% dos casos de síndrome do choque tóxico (TSS), uma doença multissistêmica, inicialmente descrita em mulheres jovens no período menstrual. Atualmente, a maioria dos casos é referida em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos estando, nestes casos, associada a processos infecciosos cutâneos, do pós-parto, do portador nasal e dos sítios de infusão de insulina. Caracteriza-se por início súbito, com febre alta, mialgias, vômitos, cefaléia, faringite, podendo evoluir rapidamente para o choque. As manifestações dermatológicas incluem exantema escarlatiniforme difuso, enantema, língua em framboesa, hiperemia de conjuntiva, seguidas de descamação palmo-plantar uma a três semanas após o início do quadro clínico (BLUME et al., 2003).

Para Murray et al. (2000a), o mecanismo preciso da atividade das toxinas não é bem conhecido, mas parece se ligarem aos mastócitos, ativando-os, além de promoverem a liberação de citocinas pelos linfócitos T, estimularem o peristaltismo intestinal e exercerem efeito sobre o sistema nervoso central, manifestado pela ocorrência de náuseas e vômitos intensos.

3.1.1.3 Slime

Slime é um glicoconjugado viscoso, extracelular, produzido pelo *S. aureus*, por certas espécies de SCN e por outros microrganismos, como a *Pseudomonas aeruginosa*.

A síntese de *slime* exerce um papel importante na gênese de doença ocasionada por SCN, pois permite a adesão desses microrganismos na superfície de cateter, parece inibir a quimiotaxia dos neutrófilos e a fagocitose, assim como a ação de agentes antimicrobianos glicopeptídeos, como a vancomicina e a teicoplanina (HOWARD e KLOOS, 1993).

3.1.2 Estruturas de revestimento

O *S. aureus* está revestido por três estruturas, cuja organização, de fora para dentro são cápsula, parede celular e membrana citoplasmática, cujas características lhe conferem propriedades imunológicas e infectantes.

A cápsula protege as bactérias, ao inibir a fagocitose por leucócitos polimorfonucleares e a proliferação de células mononucleares, após a exposição a mitógenos. Além disso, facilita a aderência dos estafilococos coagulase negativos a cateteres e a outros materiais sintéticos, como por exemplo, enxertos, derivações, próteses valvulares e articulares (MURRAY et al., 2000a).

Lowy (1998) relata que a maioria dos estafilococos produz microcápsulas em cuja composição já foram identificados onze sorotipos de polissacarídeos. Os tipos 5 e 8 estão presentes em 75% das cepas isoladas em infecções humanas, estando o tipo 5 presente na maioria das cepas de MRSA.

A parede celular contém polissacarídeos e proteínas antigênicas, além de outras substâncias importantes como o peptidoglicano, um polímero de polissacarídeos que participa do exoesqueleto da parede celular, induzindo a produção de interleucinas e de anticorpos pelos monócitos, podendo atuar como fator quimiotático para leucócitos polimorfonucleares. Os peptidoglicanos, principais componentes estruturais da parede celular da bactéria, permitem ao *S. aureus* atacar as membranas do hospedeiro e resistir a condições ambientais desfavoráveis (HUMPHREYS et al., 2002; MURRAY et al., 2000a; BEAUJEAN et al., 1999; CHAMBERS, 1997).

Os ácidos teicóicos, polímeros específicos de cada espécie, contêm fosfatos e estão ligados de modo covalente à camada de peptidoglicano ou à membrana citoplasmática, através de ligação lipofílica formando ácidos lipoteicóicos. Mediante a fixação dos estafilococos às superfícies mucosas por meio de sua ligação específica à fibronectina e,

embora sejam imunógenos fracos, sua ligação ao peptidoglicano estimula resposta humoral específica (MURRAY et al., 2000a).

A superfície da maioria dos *S. aureus* é uniformemente revestida pela proteína A, que se liga de modo covalente à camada de peptidoglicano e possui afinidade peculiar para ligação ao receptor F_c da IgG₁, IgG₂ e IgG₄, tornando-a eficaz na prevenção da eliminação do microrganismo pelo sistema imune, mediado por anticorpos do hospedeiro. Pode também se ligar a anticorpos, resultando na formação de imunocomplexos com consumo subsequente do complemento (MURRAY et al., 2000a), sendo largamente utilizado como reagente em imunologia e na tecnologia laboratorial diagnóstica (TODAR, 2002; BROOKS et al., 2000; LOWY, 1998).

A membrana citoplasmática é composta por um conjunto de proteínas, lipídeos e por pequena quantidade de carboidratos. Atua como barreira osmótica para a célula e fornece um local de fixação para as enzimas celulares biossintéticas e respiratórias (MURRAY et al., 2000a).

3.1.3 Resistência a antimicrobianos

Na era pré-antibiótica cerca de 70% dos pacientes desenvolviam infecções metastáticas e a bacteremia por *S. aureus*, era responsável por mais de 80% das mortes. Com a introdução da benzilpenicilina (penicilina G), em meados de 1940, houve uma melhora importante no prognóstico dos pacientes com infecções estafilocócicas, entretanto, o uso continuado deste antibiótico, já em 1942 (LOWY, 2003), promovera o surgimento de cepas resistentes à benzilpenicilina devido à síntese de beta-lactamase (LOWY, 2003; STAPLETON e TAYLOR, 2002; KORN et al., 2001).

O aumento das cepas de *S. aureus* resistentes à benzilpenicilina exigiu esforços para criar um derivado da penicilina que fosse resistente à hidrólise pela beta-lactamase (STAPLETON e TAYLOR, 2002). Em 1959, foi sintetizada a meticilina que, por apresentar substituição do grupo fenol da benzilpenicilina pelo grupamento metoxi, tornou-se resistente à ação das beta-

lactamases estafilocócicas (STAPLETON e TAYLOR, 2002), porém favoreceu cepas de *S. aureus* metilina resistente (MRSA), não devido à ação da beta-lactamase e, sim, devido às proteínas penicilina-ligantes (PBPs) (LOWY, 2003; STAPLETON e TAYLOR, 2002; KORN et al., 2001).

As PBPs são transpeptidases e carboxipeptidases responsáveis pela síntese da parede celular, podendo ser alvo de todos os antibióticos beta-lactâmicos (CDC, 2000). Quando bactérias em crescimento são expostas a esses antibióticos, ocorre sua ligação às PBPs na membrana citoplasmática bacteriana, promovendo inibição da síntese da camada do peptidoglicano da parede celular e liberação de enzimas autolíticas que degradam a parede celular com conseqüente morte da bactéria (MURRAY et al., 2000b).

Os estafilococos apresentam quatro PBPs, denominadas PBP1, PBP2, PBP3 e PBP4 (STAPLETON e TAYLOR, 2002), das quais todas as cepas de MRSA expressam o sub tipo PBP2a, ou 2', adquirida de outras espécies de estafilococos e codificada pelo gene *mecA*. A PBP2a apresenta baixa afinidade não só à metilina, mas praticamente a todos antibióticos beta-lactâmicos, quando comparada com a PBP2, o que torna as cepas de MRSA resistentes a múltiplos antibióticos (LOWY, 2003; VRIENS et al., 2002; CDC, 2000; KORN et al., 2001; KATAYAMA et al., 2000; LOWY, 1998; HOWARD e KLOOS, 1993). Recentemente, cepas de MRSA com reduzida sensibilidade a glicopeptídeos, como a vancomicina, têm sido relatadas, limitando ainda mais as opções de tratamento dessas infecções (LEME, 2001; VANDENBERG e VERBRUGH, 1999).

3.2 Determinantes da colonização nasal pelo *S. aureus*

O *S. aureus* é um organismo comensal e promove infecções quando há quebra da barreira cutânea ou mucosa, permitindo o acesso do mesmo aos tecidos subjacentes ou à corrente sangüínea, na dependência da interação entre fatores do hospedeiro e da bactéria (LOWY, 1998).

3.2.1 Fatores do hospedeiro

Os fatores do hospedeiro podem definir o estado de portador, persistente ou intermitente, ou de não portador. Dentre estes fatores estão os genéticos e a interação entre o *S. aureus* e as células do epitélio nasal.

Lowy (1998), em artigo de revisão, ao avaliar determinantes do portador de *S. aureus*, menciona que o genótipo pode ditar a variação fenotípica do número ou da natureza de receptores para aderência da bactéria nas narinas, da resposta imune levando à tolerância ou à erradicação do *S. aureus* e da secreção nasal de componentes antiestafilocócicos.

A narina anterior é uma estrutura de quatro paredes, que se estende desde a abertura anterior até a porção proximal do maxilar, estando limitada lateralmente pela asa do nariz e pela cartilagem alar maior e medialmente, pela porção medial da grande cartilagem alar (Figura 1).

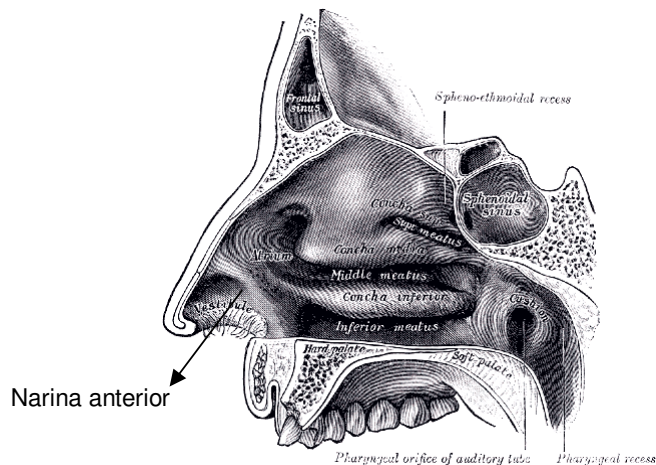


Figura 1 - Anatomia do nariz

FONTE: Extraído de GRAY, H. Anatomy of the human body. 20th ed., Philadelphia: Bartleby.com: 2000

De acordo com Lowy (1998), embora a precisa localização do *S. aureus* nas narinas anteriores não esteja completamente elucidada, assim como a natureza dos receptores do hospedeiro em reconhecer a bactéria

durante a colonização, é consenso sua predominância nesse sítio, onde o epitélio estratificado, queratinizado e não ciliado favorece a aderência bacteriana. Assim sendo, mesmo nos casos em que o *S. aureus* coloniza a faringe, a aderência é baixa devido ao epitélio ciliado encontrado na mesma. O *S. aureus* pode aderir diretamente em células epiteliais estratificadas, via muco ou por meio de constituintes do soro, associados às células epiteliais que, ao expressarem glicoproteínas, glicolipídeos e proteoglicanos, podem ser importantes na determinação do estado de portador.

Em 1999, Schuermans et al. relataram que há pouco conhecimento de base molecular com relação à aderência do *S. aureus* nas células do epitélio nasal e sobre os componentes de superfície da bactéria e das células epiteliais que permitem a adesão.

Segundo Cole et al. (2001), mais de 60% da colonização por *S. aureus* ocorre no epitélio escamoso úmido do septo adjacente ao *ostium* nasal. Para os autores, a colonização desta região pode decorrer de uma deficiente atividade antimicrobiana, visto que ela é livre de cílios, os quais favorecem o encaminhamento das bactérias em direção a parte posterior da cavidade nasal. Referem, ainda que o fluido nasal do portador permite a colonização do *S. aureus* e induz uma resposta inflamatória local mediada por neutrófilos, a qual falha em eliminar o mesmo.

Para Lowy (1998), outros fatores do hospedeiro incluem defeitos na imunidade adquirida e, possivelmente, traumatismos ou punções.

3.2.2 Fatores bacterianos

Segundo Lowy (1998), são os fatores bacterianos que, provavelmente, determinam a cepa de *S. aureus* que poderá colonizar o hospedeiro, conforme suas características biológicas e a flora com que competirá.

Em 2000, Uehara et al. avaliaram, em estudo tipo caso controle, o papel da flora normal das narinas na prevenção da colonização por *S. aureus*. Observaram baixa incidência (8,5%) de colonização pelo *S. aureus* em voluntários saudáveis, portadores de *Corynebacterium sp*, quando comparada com não portadores (44,5%), indicando possível competição pela sobrevivência entre o *S. aureus* e *Corynebacterium sp*. Para confirmar tal possibilidade, implantaram artificialmente uma cepa de *Corynebacterium sp* (API Coryne bioprofile 5100304) nas narinas de 17 colonizadores de *S. aureus* e observaram completa erradicação dos mesmos em 71% dos casos. Este estudo não avaliou o uso profilático do *Corynebacterium sp*, porém demonstrou que sua existência reduz a taxa de colonização pelo *S. aureus* e conseqüentemente, a necessidade de uso de antibióticos.

Cole et al. (2001) observaram que cepas de *S. aureus*, isoladas das narinas de portadores nasais, cresceram melhor no fluido nasal quando comparadas com cepas isoladas de cateter urinário, indicando que fatores bacterianos também contribuem para a colonização nasal pelo *S. aureus*.

3.3 Identificação do *S. aureus*

Para o diagnóstico de *S. aureus*, empregam-se a cultura bacteriológica em meios seletivos, atendendo às exigências bioquímicas dessa bactéria, o aspecto microscópico das colônias, além dos testes bioquímicos e imunológicos.

3.3.1 Cultura

Os estafilococos são resistentes ao meio ambiente, podendo ser isolados de secreções biológicas ressecadas decorridos vários meses, entretanto morrem facilmente em presença de desinfetantes como clorexidina e fenóis sintéticos, assim como pelo aquecimento a 60°C por 30 minutos (PEDRO e BRANCHINI, 1996).

Os *S. aureus* crescem em meios de cultura não seletivos como ágar sangue, em condições de aerobiose e anaerobiose. Caracterizam-se por apresentar colônias isoladas, bem definidas, lisas e convexas, medindo aproximadamente 4mm. Classicamente, apresentam pigmentação dourada devido à produção de carotenóides, podendo ocorrer variações do branco ao alaranjado. Em ágar sangue, suas colônias apresentam-se circundadas por um halo de beta-hemólise, cuja intensidade ou tipo de hemolisina liberada dependerá da cepa e da fonte de sangue utilizada (LEME, 2001).

O *S. aureus* fermenta manitol e cresce em concentrações de cloreto de sódio que são inibitórias para outros microrganismos, como as contidas no meio seletivo manitol ágar com adição de 7,5% de sal e fenol vermelho como indicador de viragem, de pH neutro ou básico, identificado pela cor avermelhada, para pH ácido, que lhe confere coloração amarelada (HUMPHREYS et al, 2002; LEME, 2001; DAVIES et al., 2000; BRAYSHAW, 1999; PAPIA et al., 1999; CEQA-AGAR, 1998). Apesar do manitol ágar sal ser um meio seletivo para *S. aureus*, aproximadamente 21% dos SCN crescem devido à capacidade de fermentar manitol (HOWARD e KLOOS, 1993).

3.3.2 Microscopia

Os estafilococos são cocos Gram positivos, medindo cerca de 0,5-1,5 μm de diâmetro, que podem apresentar-se isolados, aos pares, em tétrades ou, caracteristicamente, dividindo-se em diferentes planos tomando o aspecto de cacho de uvas (FOSTER, 2003, LEME, 2001). A configuração dos cocos ajuda a diferenciar os micrococos e estafilococos, dos estreptococos os quais, usualmente, crescem em cadeias, pois se dividem em um único plano (FOSTER, 2003). São imóveis, não esporulados, anaeróbios facultativos e apresentam metabolismo respiratório e fermentativo (LEME, 2001).

3.3.3 Testes bioquímicos

Os principais testes bioquímicos de identificação derivam da ação de enzimas, como o teste da catalase, da coagulase, da DNase.

O teste da catalase é importante para distinguir os estafilococos dos estreptococos, os quais são catalase negativos. O teste é realizado utilizando peróxido de hidrogênio (H₂O₂) a 3% para que as reações catalase positivas sejam identificadas pela presença de bolhas de ar, secundárias à reação de decomposição do peróxido em oxigênio e água (FOSTER, 2003).

O teste convencional de coagulase pode identificar o fator de aglutinação, correspondente à coagulase ligada, quando realizado em placa, ou a coagulase livre, quando realizado em tubo. O teste em placa, considerado como procedimento de rastreamento, é rápido e mais econômico que o teste da coagulase em tubo (KLOOS e BANNERMAN, 1999; HOWARD e KLOOS, 1993) e, embora resultados falso-positivos habitualmente não ocorram neste teste, falso-negativos podem ser observados em 16,5% dos casos. Por esse motivo, resultados negativos em placa devem ser confirmados pelo teste da coagulase em tubo (HOWARD e KLOOS, 1993). Resultados falso-positivos podem ocorrer quando o tempo de reação é maior que 10 segundos, assim como quando as colônias são extraídas de um meio contendo altas concentrações de sal, o que pode levar à autoaglutinação (KLOOS e BANNERMAN, 1999).

O teste de coagulase em tubo é considerado o padrão-ouro para detecção do *S. aureus* (HUMPHREYS et al, 2002; BRAYSHAW, 1999; SMOLE et al., 1998), porém em decorrência de seu longo período de incubação (4-24h) vem sendo substituído pelos testes de aglutinação em placa (BRAYSHAW, 1999).

Kloos e Bannerman (1999) recomendam incubação do teste de coagulase em tubo por toda a noite, desde que um pequeno número de cepas de *S. aureus* pode requerer mais de quatro horas para a formação do coágulo. No entanto o NCCLS (2002) recomenda a leitura do teste com quatro horas

porque a estafiloquinase produzida por algumas cepas pode lisar o coágulo levando a resultados negativos; a contaminação do plasma ou do inóculo pode provocar resultados falso-positivos ou falso-negativos após prolongar a incubação e cepas animais de *S. intermedius* e *S. hyicus* podem levar a resultados positivos após 12 a 24 horas de incubação.

Outro aspecto técnico da execução do teste da coagulase se refere ao anticoagulante utilizado para coleta. Plasma colhido sobre EDTA é melhor que o citratado, pois organismos que fermentam citrato podem levar à formação do coágulo por consumo, como, por exemplo, algumas cepas de estreptococos (KLOOS e BANNERMAN, 1999).

Para as cepas de *S. aureus*, que necessitam de longo período de incubação, outras características devem ser testadas. Características adicionais também devem ser requeridas para identificar raras cepas mutantes coagulase negativas e algumas cepas encapsuladas (KLOOS e BANNERMAN, 1999).

A termonuclease tem propriedades endo e exonucleolíticas e pode clivar o DNA ou RNA produzidos pela maioria das cepas de *S. aureus* (KLOOS e BANNERMAN, 1999). Cerca de 99% dos *S. aureus* e menos de 2% dos SCN são positivos para esse teste (HOWARD e KLOOS, 1993).

Os *S. aureus* produzem DNase, que hidrolisa o DNA na placa de ágar, porém essa enzima também é sintetizada por cerca de 18% dos SCN (HOWARD e KLOOS, 1993).

Embora os sistemas de tipagem dos estafilococos não façam parte da rotina da maioria dos laboratórios de microbiologia, esses métodos devem ser empregados frente às seguintes situações: busca de uma fonte comum de infecção, documentação de infecção cruzada, investigação de surto intra-hospitalar e estudo de resistência bacteriana (PEDRO e BRANCHINI, 1996).

São referidos, na literatura, vários métodos para tipagem das cepas de *S. aureus*, entre os quais destacam-se a fagotipagem e eletroforese em campo pulsátil (VON EIFF et al, 2001; KLOOS e BANNERMAN, 1999).

3.3.4 Testes imunológicos

A presença do *S. aureus* pode ser confirmada testando as colônias para aglutinação com partículas de látex, revestidas com imunoglobulina G e fibrinogênio (FOSTER, 2003).

Estes testes baseiam-se na identificação da proteína A, fator de aglutinação ou na combinação dos dois, sendo de fácil execução e permitindo resultados imediatos (BRAYSHAW, 1999; PAPIA et al., 1999; CEQA-AGAR, 1998), porém alguns *kits* têm falhado em detectar MRSA porque algumas destas cepas são deficientes no fator de aglutinação e na proteína A (FOSTER, 2003; BRAYSHAW, 1999).

Smole et al. (1998), ao compararem o desempenho de quatro testes de aglutinação, incluindo o *Slidex Staph Plus*[®] (BioMérieux) e do teste da coagulase em tubo, relataram uma média de sensibilidade nos quatro testes estudados de 98,7% a 99% e do teste da coagulase em tubo, de 98,7%. Nesse estudo, os autores não encontraram diferença significativa na sensibilidade entre os testes de aglutinação estudados para MRSA e MSSA. Com relação à especificidade, o *Slidex Staph Plus*[®] e o teste da coagulase em tubo demonstraram, respectivamente, 93,1% e 100%, porém cinco cepas de *S. aureus*, que se mostraram coagulase negativas, apresentaram positividade em todos os quatro testes de aglutinação estudados.

Griethysen et al. (2001), em estudo multicêntrico, observaram que a sensibilidade e especificidade para *S. aureus* (MSSA/MRSA) foram, respectivamente, 98,2% e 98,9% quando utilizaram o teste de aglutinação *Slidex Staph Plus*[®] (BioMérieux).

3.3.5 Identificação do MRSA

A acurácia na detecção da resistência para oxacilina/meticilina pode ser difícil devido à presença de duas subpopulações, uma sensível e outra resistente, que podem coexistir na mesma cultura. Todas as células da cultura podem carrear informação genética para resistência mas somente uma pequena fração pode expressar resistência *in vitro*. Este fenômeno é conhecido como heterorresistência e se constitui num problema para laboratórios, pois células expressando resistência podem crescer mais lentamente que a população sensível. Por isto, recomenda-se que os isolados sejam incubados à 35°C. por 24 horas, antes da leitura (NCCLS, 2002; CDC, 1999; CMPT, 1998).

A oxacilina é utilizada no lugar da meticilina por ser mais resistente à degradação no estoque e por detectar melhor as cepas heterorresistentes (NCCLS, 2002; CDC, 1999). O *Canadian External Quality Assessment-Advisory Group on Antibiotic Resistance* (CEQA-AGAR, 1998) recomenda os seguintes testes para identificação do MRSA: difusão em placa de ágar Mueller Hinton contendo disco com 1µg de oxacilina sem adição de cloreto de sódio, cultivo em meio ágar Mueller Hinton contendo 4% de cloreto de sódio com 6mg/L de oxacilina, método da concentração inibitória mínima para oxacilina, detecção do gene responsável pela meticilina-resistência, *mecA*.

1. a difusão em placa de ágar Mueller Hinton contendo disco com 1µg de oxacilina sem adição de cloreto de sódio consiste no teste de suscetibilidade através da observação do diâmetro do halo de inibição, considerado resistente quando menor ou igual a 10mm, intermediário quando variando entre 11 e 12mm ou sensível, quando igual ou maior que 13mm.

Qualquer crescimento dentro do halo de inibição é indicativo de MRSA, pois algumas destas cepas podem demonstrar grandes zonas de inibição em volta do disco de oxacilina com finas colônias dentro das mesmas (CMPT, 1998; CEQA-AGAR,1998).

Este método apresenta especificidade de 80% (CHAMBERS, 1997).

2. crescimento bacteriano em meio ágar Mueller Hinton contendo 4% de cloreto de sódio com 6mg/L de oxacilina, incubado a 35°C, por 24 horas, de inóculo preparado pelo método da suspensão direta da colônia, em solução salina, ajustando a turbidez para 0,5 da escala McFarland.

Qualquer crescimento na placa é considerado MRSA (PAPIA et al., 1999; CEQA-AGAR, 1998), correlacionando-se 100% com os testes para detecção do gene *mecA* (CDC, 1999; CPS-IDIC, 1999).

3. Método da concentração inibitória mínima para oxacilina (E-Test[®], ágar ou métodos de diluição). Classicamente, cepas MRSA são definidas como apresentando concentração inibitória mínima (CIM) para oxacilina de 4mg/L, entretanto a maioria destas cepas apresenta CIM de 16 mg/L. Cepas de MSSA apresentam CIM inferiores a 4 mg/L. Cepas de *S.aureus* com CIM entre 4 e 16mg/L apresentam resistência limítrofe à oxacilina (BORSA); são gene *mecA* negativas e, acredita-se que seu mecanismo de resistência decorre da hiperprodução de beta-lactamases (CEQA-AGAR, 1998).
4. Discrepâncias entre os resultados de métodos diferentes para testar a sensibilidade a oxacilina podem ocorrer com espécies de cepas fenotipicamente diferentes. Quando ocorrem discrepâncias, estas cepas devem ser submetidas à análise laboratorial para o gene *mecA* (CMPT, 1998).

Atualmente, a detecção do gene *mecA* é considerada o padrão-ouro para identificar o MRSA. Sua presença pode ser observada através de técnicas de reação de cadeia polimerase (PCR) ou, alternativamente, por testes de aglutinação do látex que detectam a PBP2a, um produto do gene *mecA*. Estes testes são caros e não estão disponíveis para a maioria dos laboratórios (HUPHREYS et al., 2002).

3.4 Tratamento do portador de *S. aureus*

O portador nasal de *S. aureus* é identificado como fator de risco para infecção e a eliminação do estado de portador, pode reduzir a taxa de infecção (USRY et al., 2002; KLUYTMANS et al., 1997).

Segundo Vandenberg e Verbruger (1999) e Kluytmans et al. (1997), são referidas formas de eliminação do estado de portador, que se constituem em aplicação tópica de antibióticos ou desinfetantes, antibioticoterapia sistêmica.

3.4.1 Aplicação local de antibióticos

Segundo o CPS-IDIC (1999), a eliminação do MRSA com agentes tópicos é de 90% a 100%, embora a recolonização ocorra. Agentes tópicos usados na eliminação do MRSA incluem bacitracina, vancomicina, povidine, mupirocin (MYLOTTE et al., 1999; KLUYTMANS, 1998; RAZ et al, 1996) e ácido fusídico (RAZ et al, 1996).

Martin et al. (1999) realizaram estudo duplo cego, aleatorizado, para avaliar a eficácia da pomada com mupirocin cálcio a 2%, comparado ao uso de placebo, na erradicação do *S. aureus* das narinas de 76 pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). O mupirocin intranasal, administrado por cinco dias, eliminou o *S. aureus* das narinas, embora tenha ocorrido recolonização em alguns pacientes. Os autores concluem que a presença de reservatórios extranasais, como as mãos, possibilite a recolonização das narinas por cepas endógenas.

Satoshi et al. (2003), em estudo caso controle, constataram que bactérias, inclusive o MRSA, foram carregadas com maior frequência para traquéia após intubação nasal, quando comparada à intubação oral e que o tratamento com mupirocin tópico antes da anestesia, em ambos os grupos, foi efetivo na prevenção do portador nasal de MRSA na sala de cirurgia. De 38

pacientes, que não utilizaram o mupirocin (grupo controle), o MRSA foi isolado nas cavidades nasais em 13,2% antes da intubação e em 16,2% após a mesma. No entanto, de 22 pacientes tratados com mupirocin, dois (9%) apresentavam o MRSA nas narinas antes da intubação e após a intubação, nenhum MRSA foi detectado.

Rohr et al. (2003) realizaram estudo como objetivo de investigar a eficácia do uso do mupirocin intranasal associado a banhos com clorexidine pela manhã, cinco dias, na redução da colonização pelo MRSA nas narinas e em sítios extranasais, em 32 pacientes hospitalizados. Os sítios extranasais analisados foram axilas, regiões inguinais, frente e pescoço. A erradicação ocorreu em 88,5% dos casos nas narinas e em 64%, nos sítios extranasais. Os autores concluíram que esta associação é efetiva na redução do portador de MRSA e que pode ser utilizada na redução da dispersão da bactéria de paciente para paciente ou de paciente para outros indivíduos.

Usry et al. (2002), com o objetivo de reduzir a infecção na área do esterno em pacientes submetidos à cirurgia cardiotorácica, administraram mupirocin intranasal a 2%, pelo menos 48 horas antes da cirurgia, por cinco dias e observaram redução de 55% na taxa de infecção em tecidos profundos da região esternal quando comparada com a taxa de infecção que ocorria antes da adoção deste procedimento, o que demonstrou ser estatisticamente significativo ($p=0,025$).

3.4.2 Uso de antibióticos sistêmicos

Segundo a CPS-IDIC (1999), terapias orais com sulfametoxazol-trimetoprim, novobiocina, ciprofloxacina e minociclina, geralmente associados a rifampicina, vêm sendo usadas, contudo sem sucesso pois em menos de 50% dos casos obtiveram eliminação do estado de portador com a terapia oral, além de terem constatado resistência freqüente.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

O estudo foi realizado em duas etapas metodologicamente distintas. A primeira etapa foi descritiva devido à ausência de grupo controle e de prevalência, por terem sido os pacientes contatados em um único momento de suas vidas, para determinação de um dado pontual, sem posterior seguimento da condição de portadores de *S. aureus*. A segunda etapa foi descritiva, tipo série de casos, devido à não adoção de critérios de exclusão que reduzissem a ação de fatores capazes de alterar a prevalência dos casos de resistência do *S. aureus* a metilicina.

4.2 Tamanho amostral

O tamanho amostral foi calculado tomando por base o artigo de Kluytmans et al. (1997) sobre a prevalência de *S. aureus* em pacientes internados, que se igualou a 35,7%, admitindo erro de 7%.

O HUOC disponibiliza, para a população em geral, quatro UTIs apresentando 28 leitos. No presente estudo foi planejada coleta durante três meses, portanto, correspondendo há 2.520 dias leito. A taxa média de permanência nas quatro UTIs foi estimada em cinco dias, do que resultou disponibilidade de 504 leitos no período. Considerando prevalência igual a 35,7% (KLUYTMANS et al., 1997), erro amostral de 7% e 504 como tamanho da população, constituída pela disponibilidade máxima de leitos de UTI no período, o tamanho amostral foi estimado em 266 casos, com desvio devido ao desenho amostral de dois.

Devido à dificuldade de armazenamento temporário de placas de semeio para cultura, foi necessário reduzir o tempo de coleta de amostras para 78 dias, o que restringiu o tamanho amostral para 231 pacientes, correspondendo à redução do desvio devido ao desenho amostral de dois para 1,8.

4.3 Sujeitos do estudo

Foram considerados sujeitos do presente estudo, os pacientes de ambos os sexos, que obedeceram aos critérios de inclusão:

- ter idade superior a doze anos;
- ter sido admitido em uma das UTIs: geral, de doenças infecto-parasitárias, de cirurgia cardíaca e da unidade coronariana do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, durante o período de 27 de janeiro a 15 de abril de 2003;
- ter no máximo 48 horas de internamento na UTI, na ocasião da coleta de material biológico, independentemente de sua condição de saúde ou de qualquer procedimento a que estivesse sendo submetido.

Na presente pesquisa, para reduzir o viés de memória, não foram consideradas as informações referentes a antibioticoterapia, corticoterapia ou uso de imunossupressores, anteriores à internação na UTI, quando o paciente ou o acompanhante não pode informar com segurança, por falta de conhecimento ou esquecimento.

4.4 Variáveis e conceitos

Foram consideradas variáveis relativas à bactéria, ao paciente, às condições de internamento e aos sítios de coleta.

4.4.1 Variáveis relativas à bactéria

Foram consideradas duas variáveis: a presença do *S. aureus* e a resistência do mesmo a meticilina.

A presença do *S. aureus* foi considerada positiva quando da observação de bactérias Gram positivas colhidas de cultura, associada à positividade, em qualquer dos sítios pesquisados, de dois dentre os testes de: coagulase, DNase e aglutinação *Slidex Staph Plus*[®] (BioMérieux). Foi categorizada como ausência dessa bactéria quando da negatividade de todos os testes ou da positividade de um único.

A constatação de *S. aureus* possibilitou a classificação do paciente como portador de *S. aureus* importado para a UTI quando da positividade, ou não portador, quando de sua negatividade.

A identificação de resistência à meticilina foi realizada a partir do crescimento bacteriano, em meios especiais, das secreções colhidas em qualquer dos sítios estudados e positividade no teste de aglutinação do látex para pesquisa de PBP2a. Foi categorizada como: resistente, identificada pela sigla MRSA, ou sensível, reconhecida como MSSA.

Quanto à resistência a meticilina os portadores de *S. aureus* importados para a UTI foram classificados em: portador de MRSA, aquele que portava *S. aureus* meticilina resistente em qualquer dos sítios pesquisados, mesmo que também apresentasse MSSA ou cepas heterorresistentes e portador de MSSA, quando portava apenas MSSA nos sítios analisados.

4.4.2 Variáveis relativas ao paciente

- Idade ⇒ número de anos completos de vida, referido pelo paciente ou contido no prontuário daqueles que não apresentavam condições de responder por ocasião da entrevista. Foi categorizada em quatro faixas: 12 - 19; 20 - 39; 40 - 59 e igual ou maior a 60 anos

- sexo ⇒ categorizada como masculino e feminino
- uso de antibioticoterapia sistêmica ⇒ considerado quando do uso de terapêutica antimicrobiana, por via oral, endovenosa ou intramuscular, anterior ou à época da pesquisa. Foi categorizado como prévio, quando realizada nos três meses anteriores ao atendimento na UTI, e atual, quando estivesse sendo administrada essa terapêutica à época da coleta da pesquisa.
- uso de corticosteróides ou imunossupressores sistêmicos ⇒ considerado quando do uso de corticoterapia ou terapia imunossupressora, por via oral, endovenosa ou intramuscular, anterior ou à época da pesquisa. Foi categorizado como prévio, quando realizada nos três meses anteriores ao atendimento na UTI, e atual, quando estivesse sendo administrada essa terapêutica à época da coleta da pesquisa.
- motivo de internamento ⇒ considerado conforme o tipo de tratamento a que o paciente fora submetido na semana anterior ao internamento na UTI. Foi categorizado em clínico, quando a cura da doença que motivou o internamento não implicava em intervenção cirúrgica, ou cirúrgico, quando a cura da doença esteve condicionada a tal intervenção.

4.4.3 Variáveis relativas às condições de internamento

As condições de internamento incluíram a procedência, a história de internamento anterior e local de internamento, cujos conceitos foram:

- procedência ⇒ local de onde provinha o paciente, antes de sua admissão na UTI. Foi categorizada em: hospitalar ou da comunidade. Hospitalar correspondeu à história de no mínimo 48 horas de internamento hospitalar anterior à admissão na UTI, obtida por informe do paciente, de seu responsável ou de registro em prontuário médico. Comunidade correspondeu à inexistência de internamento prévio ou internamento por período inferior a 48 horas, antecedendo a admissão na UTI em estudo.

- internamento anterior ⇒ admitindo-se como prévia admissão dentro de três meses antes da hospitalização na UTI. Foi categorizada em sim ou não.
- local de internamento ⇒ foi considerado como o tipo de UTI na qual se deu o internamento do paciente, tendo sido categorizada como geral, de doenças infecto-parasitárias, coronariana e de cirurgia cardíaca.

4.4.4 Variáveis relativas ao sítio da coleta

Considerou-se sítio de coleta os locais em que foi realizada coleta de material biológico para pesquisa de *S. aureus*. Foi categorizada como: narinas, axilas, períneo e dermatoses com soluções de continuidade.

4.5 Coleta de dados

Diariamente, pela manhã, a pesquisadora verificou no livro de registro de internamentos de cada UTI, nome e leito dos pacientes internados nas últimas 48 horas. A partir do número do leito, a pesquisadora localizou o paciente, identificou-o à beira do leito e explicou-lhe ou ao seu responsável os objetivos da pesquisa, solicitando-lhes, em caso de anuência, que assinassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 1). Anotou em ficha individual organizada pela autora (ANEXO 2), os dados de identificação, motivo de internamento, procedência, internamento anterior, uso de antibioticoterapia sistêmica, uso de corticoterapia ou terapia de imunossupressão.

Vinte pacientes, submetidos a internamento em uma das UTIs no período do estudo, não integraram a casuística devido ao descumprimento do critério de inclusão referente à anuência em participar do estudo, por expressar que não desejavam ou por impossibilidade de contato com o responsável por paciente desorientado ou com perda de consciência, no período das 48 horas após admissão na UTI.

Procedeu-se à identificação de quatro tubos de ensaio, cada um contendo um *swab* estéril, umedecido com solução salina a 0,9%, utilizada como meio de transporte, com o nome do paciente, seu número de prontuário médico e sítio de coleta, ao que se seguiu à coleta de material biológico sendo: um para coleta de material das paredes internas das narinas anteriores do paciente; um para coleta de secreções das dermatoses que apresentavam soluções de continuidade, um para coleta de secreção das axilas e um para secreções de períneo.

4.6 Métodos laboratoriais

Todos os *swabs* foram transportados no mesmo dia para o Laboratório de Microbiologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, pela pesquisadora, onde foram realizados todos os exames laboratoriais.

4.6.1 Identificação do *S. aureus*

4.6.1.1 Isolamento bacteriológico

No mesmo dia da coleta, foram semeadas seis placas de Petri, três contendo ágar sangue, preparado com hemácias de carneiro a 5% e três, contendo ágar manitol salino a 7,5% (Probac do Brasil[®]), das quais, para cada meio de cultura: uma foi dividida em duas seções para semeio de material de axilas e de dermatoses, outra para secreção de narinas anteriores e a terceira para secreção perineal.

Todas as placas foram incubadas a 35°C por 24h, em estufa bacteriológica. As colônias sugestivas de *S. aureus*, pela presença de halo de hemólise em ágar sangue (Figura 2) e pela coloração amarelada em manitol salino (Figura 3), foram semeadas em novas placas de Petri contendo ágar sangue, preparado com hemácias de carneiro a 5%, com a finalidade de purificá-las, e incubadas a 35°C por 24h, em estufa bacteriológica. As novas

colônias sugestivas de *S. aureus*, pela presença de halo de hemólise, foram utilizadas para os testes de identificação dessa bactéria.

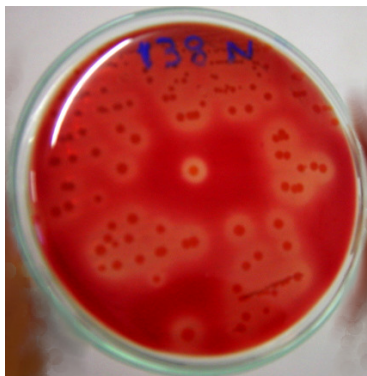


Figura 2 – Placa de ágar sangue colonizada por *S. aureus*

Observam-se os halos de hemólise como zonas mais claras à volta das colônias.

FONTE: Foto da autora.



Figura 3 – Placa de manitol salino colonizada por *S. aureus*

Observa-se a viragem da coloração do meio para amarelo, como resultado da fermentação do manitol.

FONTE: Foto da autora.

4.6.1.2 Identificação do *S. aureus*

Os *S. aureus* foram identificados pelo Gram, pelo teste da coagulase em tubo e pelo teste da DNase (Oxoid[®]).

Em lâmina de vidro de 26x76mm, foram efetuados esfregaços de colônias bacteriológicas do segundo semeio, procedendo-se a seguir à coloração de Gram. Observadas ao microscópio óptico, em aumento de 1000x,

com imersão em óleo mineral com índice de refração próximo a 1,00 (Nujol[®]), foram identificadas as colônias de *S. aureus*, por meio da morfologia em cacho de uva (Figura 4).

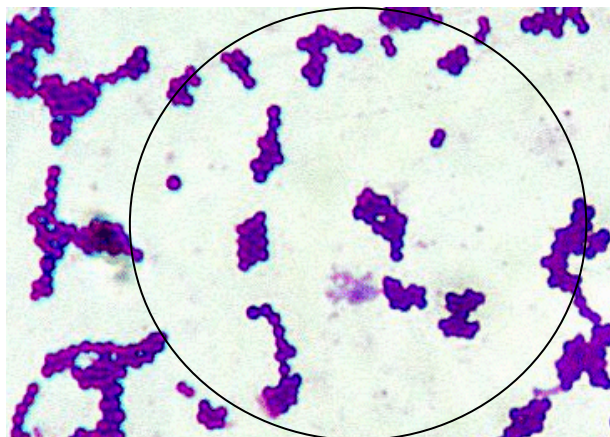


Figura 4 – Aspecto de cacho de uva de colônia de *S. aureus*, corada pelo Gram, observada em microscópio óptico, em aumento de 100x

FONTE: Adaptado de CHAMBERLAIN, N. R. Disponível em <http://www.microbiol.scien.kul.nl>.

O teste de coagulase consistiu em diluir uma colônia do segundo isolamento em ágar sangue em 0,5mL de meio *brain heart infusion* (BHI) (Oxoid[®]) e 0,5mL de plasma humano colhido sobre EDTA, em tubo de ensaio de 13x100mm. Após homogeneização, a mistura foi incubada a 35°C. Foi realizada a leitura do teste da coagulase após 4 e 24 horas de incubação, tendo sido considerado positivo o teste no qual se observou presença de coágulo (Figura 5).



Figura 5 – Teste de coagulase em tubo para identificação de *S. aureus*

Tubo à direita - teste negativo pela ausência de coagulação do plasma. Tubo à esquerda – teste positivo, vendo-se coágulo aderido à parede do tubo de ensaio e soro.

FONTE: Foto da autora

Para o teste de DNase foram empregados 10 g do meio ágar DNase (Oxoid[®]), constituído por triptose (20g/L), cloreto de sódio (5,0g/L), ácido desoxirribonucléico (2,0g/L) e ágar-ágar (12,0g/L), além de azul de bromotimol (0,025g) como indicador de viragem de digestão do DNA do meio pela DNase sintetizada pelo *S. aureus*.

Uma colônia retirada da placa de ágar sangue de segundo semeio foi semeada linearmente no meio de DNase, sem ferir a superfície do meio. Após incubação em estufa bacteriológica a 35°C por 24 horas, o teste foi considerado positivo quando houve viragem do meio de verde para transparente, formando halo em volta das colônias, circundado por meio turvo (Figura 6).

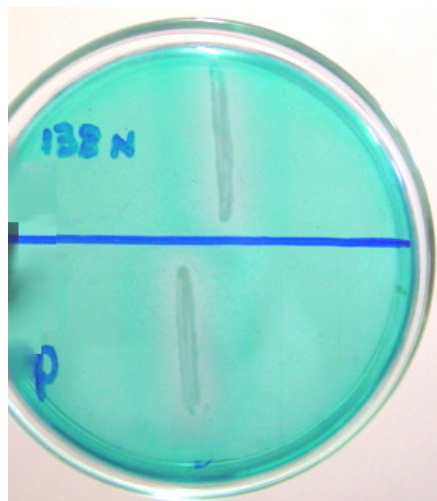


Figura 6 – Teste de DNase para identificação de *S. aureus*

Demonstração de halo claro em volta da colônia indica teste positivo.

FONTE: Foto da autora

Para aqueles pacientes, nos quais os resultados dos testes de coagulase e DNase foram discordantes, realizou-se o teste de aglutinação *Slidex Staph Plus*[®] (BioMérieux), no qual utilizam-se partículas de látex sensibilizadas com fibrinogênio humano e anticorpos monoclonais específicos para o *S. aureus* (SMOLE et al., 1998). A cada um dos halos de placa de toque foi acrescida uma gota, respectivamente, de reagente contendo anticorpos monoclonais específicos para o *S. aureus* e de reagente negativo. Cada gota foi homogeneizada com duas a três colônias de *S. aureus* provenientes do segundo semeio em ágar sangue, por 10 segundos, após o que se iniciaram movimentos rotatórios suaves da placa por aproximadamente 20 segundos. O teste foi considerado positivo quando foi observada aglutinação das partículas de látex no halo contendo anticorpos monoclonais (Figura 7).

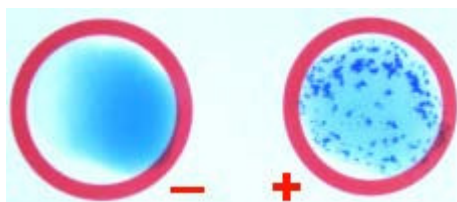


Figura 7 – Teste de aglutinação *Slidex Staphy Plus*[®] para identificação de *S. aureus*

Halo à esquerda - teste negativo pela ausência de aglutinação. Halo à direita – teste positivo, grumos de bactérias aglutinadas com as partículas de látex.

FONTE: Foto da autora

4.6.2 Identificação do *S. aureus* meticilina resistente

A sensibilidade a oxacilina foi realizada segundo recomendações do *Canadian External Quality Assessment-Advisory Group on Antibiotic Resistance* (CEQA-AGAR, 1998).

O inóculo foi preparado pelo método da suspensão direta da colônia, com a turbidez ajustada em 0,5 da escala de McFarland. A suspensão foi semeada no meio ágar sólido Mueller Hinton contendo 4% de cloreto de sódio e 6mg/L de oxacilina, conhecido como meio MRSA (Probac do Brasil[®]) e em uma placa controle sem adição de antibiótico. As placas foram incubadas a uma temperatura de 35°C, por 24 horas. Qualquer crescimento na placa foi considerado MRSA (Figura 8).



Figura 8 –Identificação de *S. aureus* meticilina resistente no meio MRSA (Probac do Brasil[®])

Observa-se crescimento bacteriano, no quadrante inferior da placa, caracterizando resistência da bactéria à oxacilina.

FONTE: Foto da autora

O inóculo também foi semeado no meio Mueller Hinton (Oxoid[®]) sem adição de cloreto de sódio, após o que se colocou um disco de difusão contendo 1µg de oxacilina (DME[®]), na superfície do meio de cultura. Após 24 horas de incubação a 35°C em estufa bacteriológica, as placas foram lidas aferindo-se o diâmetro do halo de inibição. O resultado foi obtido com base no diâmetro do halo de inibição, de forma que foram consideradas resistentes as culturas que apresentaram halo de inibição menor ou igual a 10mm ou com crescimento de colônias dentro do halo de inibição; intermediárias, com halo de

inibição entre 11 e 12mm e sensível, quando o halo de inibição apresentou diâmetro maior ou igual a 13mm (Figura 9).

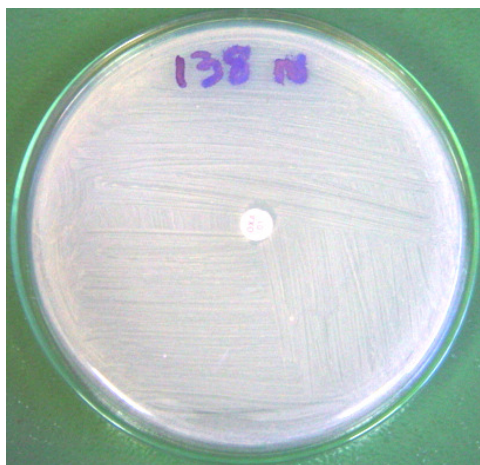


Figura 9 –Identificação de *S. aureus* metilicina-resistente utilizando disco de difusão com 1 µg oxacilina

Observa-se crescimento uniforme na placa, como também em volta do disco de oxacilina, o que caracteriza a resistência ao antibiótico.

FONTE: Foto da autora

Nos casos em que se associaram presença do halo de inibição por oxacilina e crescimento de finas colônias dentro dele, fenômeno denominado heterorresistência, foi necessário reisolar as colônias. As colônias crescidas no halo de inibição foram semeadas em BHI (Oxoid®) e incubadas a 35°C por 24 horas; seguiu-se seu isolamento em meio ágar sangue-hemácias de carneiro por semeio e incubação a 35°C por 24 horas.

Todos os MRSA, identificados por qualquer um dos métodos, foram confirmados por meio da pesquisa da proteína penicilina-ligante (*penicillin binding protein* - PBP2a), através de aglutinação de látex (Oxoid®). A técnica é composta por duas fases, sendo uma extratora e outra reativa. Na fase de extração, foram misturados aproximadamente 5µL de suspensão bacteriana a 4 gotas de reativo extrator, procedendo-se à homogeneização. A mistura foi aquecida a 100°C por 3 minutos e resfriada à temperatura ambiente, após o que lhe foi adicionada uma gota do segundo reativo extrator. O sobrenadante, obtido por centrifugação a 1500xg por 5 minutos, foi utilizado na prova de aglutinação. Em cada um dos dois halos de uma placa de toque foram

distribuídos 50µL de sobrenadante. No primeiro halo acrescentou-se uma gota de látex sensibilizado com anticorpos monoclonais contra PBP2a, no segundo, uma gota de látex controle negativo. Imprimiu-se movimento rotatório suave para homogeneização dos reagentes e, em caso de positividade, aparecimento de aglutinação (Figura 10).

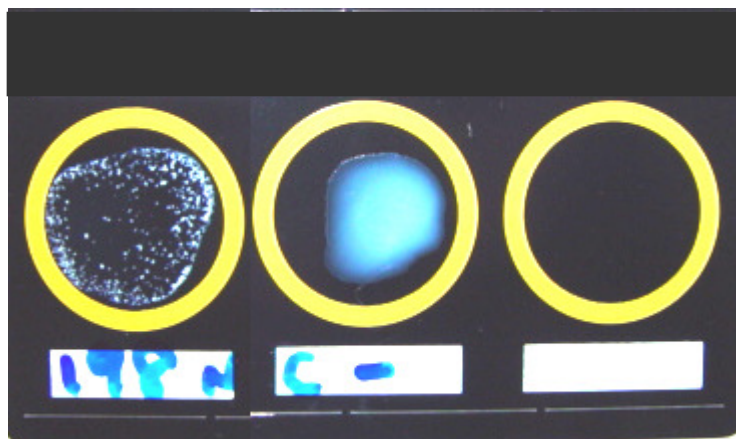


Figura 10 –Identificação de *S. aureus* metilina-resistente através do teste de aglutinação PBP2a

O halo da esquerda representa amostra positiva, com aglutinação e o halo do meio da placa de toque, a negativa.

FONTE: Foto da autora

Para controle de qualidade dos testes de coagulase e de DNase foi utilizada a cepa padrão para *S. aureus* ATCC 25923 (Oxoid®); para a identificação de MRSA, esta cepa foi utilizada como controle negativo. O controle positivo para MRSA foi efetuado utilizando cepa comprovada como MRSA através de positividade nos testes de crescimento em meio contendo 4% de cloreto de sódio e 6mg/L de oxacilina, de difusão em disco com 1µg de oxacilina e positividade no teste de aglutinação PBP2a, segundo preconizado no NCCLS (2002).

Das 42 amostras de MRSA isoladas, 10 (23,8%) apresentavam heterorresistência, 6 (14,3%) se mostraram resistentes no meio ágar Mueller Hinton contendo 4% de cloreto de sódio com 6mg/L de oxacilina e sensíveis ao teste de difusão em disco com um micrograma de oxacilina, porém, em todas estas, o teste de aglutinação do látex (Oxoid do Brasil®) detectou a PBP2a, correlacionando-se 100% com os resultados obtidos no meio ágar Mueller

Hinton contendo 4% de cloreto de sódio com 6mg/L de oxacilina, sendo consideradas MRSA.

4.7 Aspectos éticos

O presente estudo foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética do HUOC (ANEXO 3).

Este trabalho foi realizado de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinque VI (1964/2000) e a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996), tendo sido todos os pacientes ou responsáveis esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa, assim como de seu direito em desistir da participação, sem alteração de seu direito à assistência de saúde. Aqueles que concordaram, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 1), para participarem das investigações

4.8 Processamento e análise dos dados

Os dados foram organizados por meio do programa EPI-INFO, versão 6.04d, de novembro de 2002 (WHO, 2002), distribuído pela Organização Mundial de Saúde e pelo Centers for Disease Control and Prevention, utilizando-se, para tanto, as sub-rotinas EPED, para criação do banco de dados e estabelecimento dos campos; ENTER, para criação do campo, CHK para codificação do campo obedecendo às premissas de que o pesquisador precisa para sua produção literária, ANALYSIS para construção de tabelas e realização dos testes de inferência e contingência estatística, ao nível de significância de 0,05.

Foram utilizados os testes de Qui quadrado, com e sem correção de Yates, para obediência às regras de Cochran; teste exato de Fisher, nas tabelas com mais de 25% das casas inferiores a 5. Da estatística descritiva foram utilizados os parâmetros descritivos de média, desvio-padrão, mediana e moda, assim como distribuição de frequências absolutas e relativas.

5 RESULTADOS

Dos 231 pacientes analisados, 55,8% eram do sexo masculino. Os pacientes portadores de MRSA não diferiram significativamente do grupo MSSA ou dos pacientes não portadores de *S. aureus*, quanto ao sexo e à faixa etária, todavia observou-se discreto predomínio da colonização por MRSA no sexo feminino, quando comparado ao masculino, e menor acometimento por essa cepa em pacientes na faixa etária de 12 a 19 anos (Tabela 1).

Quanto à faixa etária, 12 (5,2%) eram adolescentes, 65 (28,1%) tinham idade entre 20 a 39 anos e 154 (66,7%) pacientes tinham 40 anos ou mais. Não houve associação significativa entre presença de *S. aureus* e faixa etária, porém se observou redução do número de portadores com o aumento da idade, pois nos adolescentes o percentual de portadores foi 58,3% e nos maiores de 59 anos, 31,5% (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos 231 pacientes segundo presença de *S. aureus* importado para as UTI, quanto ao sexo e faixa etária – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Jan/Abr 2003

VARIÁVEIS	<i>Staphylococcus aureus</i>						TOTAL		
	presente			ausente					
	n	MRSA %	MSSA %	n	MSSA %	n	%	n	%
Sexo									
Masculino	14	10,9	32	24,8	83	64,3	129	55,8	
Feminino	16	15,7	25	24,5	61	59,8	102	44,2	
Faixa etária (anos)									
12 – 19	01	8,3	06	50,0	05	41,7	12	5,2	
20 – 39	11	16,9	15	23,1	39	60,0	65	28,1	
40 – 59	11	13,6	20	24,7	50	61,7	81	35,1	
≥ 60	07	9,6	16	21,9	50	68,5	73	31,6	

NOTA: Sexo → $\chi^2_{\text{MRSA X ausente}} = 1,21, p=0,271$; $\chi^2_{\text{MSSA X ausente}} = 0,10, p=0,749$;
 $\chi^2_{\text{presente X ausente}} = 0,50, p=0,480$

Faixa etária → $\chi^2_{\text{MRSA X ausente}} = 1,01, p=0,314$; $\chi^2_{\text{MSSA X ausente}} = 0,74, p=0,390$;
 $\chi^2_{\text{presente X ausente}} = 1,33, p=0,249$

Dos 231 pacientes analisados, 30 (13%) eram colonizados pelo MRSA, 57 (24,7%) por MSSA e 144 (65,3%) não estavam colonizados.

Considerando apenas os portadores de *S. aureus*, houve 34,5% e 65,5% de MRSA e MSSA, respectivamente (Tabela 2).

De acordo com o motivo do internamento, a prevalência de *S. aureus* nos pacientes internados nas UTI por razões clínicas foi 38,7%, semelhante àquela por razões cirúrgicas (36,8%), sem diferença estatisticamente significativa entre os três grupos e entre os grupos portador e não portador (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos 231 pacientes segundo presença de *S. aureus* importados para as UTI, quanto ao motivo de internamento – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Jan/Abr 2003

MOTIVO DE INTERNAMENTO	<i>Staphylococcus aureus</i>						TOTAL	
	presente		ausente					
	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	n	%
Clínico	15	14,2	26	24,5	65	61,3	106	45,9
Cirúrgico	15	12,0	31	24,8	79	63,2	125	54,1
TOTAL	30	13,0	57	24,7	144	62,3	231	100,0

NOTA: $\chi^2_{MRSA \times ausente} = 0,24$, $p=0,627$; $\chi^2_{MSSA \times ausente} = 0,00$, $p=0,951$ $\chi^2_{presente \times ausente} = 0,09$, $p=0,769$

Em relação à unidade de internamento, a frequência de MRSA foi maior na UTI de doenças infecto-parasitárias (15,4%), porém não diferiu estatisticamente das demais UTI, onde os percentuais foram 11,1%, 13,3% e 13,2%, respectivamente na UTI coronária, cirurgia cardíaca e geral (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos 231 pacientes segundo presença de *S. aureus* importado para as UTI, quanto à unidade de internamento – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Jan/Abr 2003

UNIDADE DE INTERNAMENTO	<i>Staphylococcus aureus</i>						TOTAL	
	presente		ausente					
	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	n	%
Cirurgia cardíaca	13	13,3	26	26,5	59	60,2	98	42,4
Coronariana	06	11,1	13	24,1	35	64,8	54	23,4
Doenças infecto-parasitárias	04	15,4	07	26,9	15	57,7	26	11,3
Geral	07	13,2	11	20,8	35	66,0	53	22,9
TOTAL	30	13,0	57	24,7	144	62,3	231	100,0

NOTA: $p_{Fisher} \text{ UTI infecto-parasitárias} \times \text{outras UTI} = 0,421$

Independente da cepa, houve maior número de portadores de *S. aureus* entre os pacientes provenientes de hospital (n=76, 53,9%) do que entre

aqueles provenientes da comunidade (n=11, 12,2%), diferença essa estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos 231 pacientes segundo presença de *S. aureus* importado para as UTI, quanto à procedência – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Jan/Abr 2003

PROCEDÊNCIA	<i>Staphylococcus aureus</i>						TOTAL	
	presente			ausente				
	MRSA		MSSA				n	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hospital	27	19,1	49	34,8	65	46,1	141	61,0
Comunidade	03	3,3	08	8,9	79	87,8	90	39,0
TOTAL	30	13,0	57	24,7	144	62,3	231	100,0

NOTA: $\chi^2_{MRSA \times ausente} = 20,05$, $p < 0,001$; $\chi^2_{MSSA \times ausente} = 27,73$, $p < 0,001$,
 $\chi^2_{Presente \times ausente} = 40,65$, $p < 0,001$

Em relação ao uso de antibióticos sistêmicos antes e no momento da pesquisa, em nenhuma das condições houve diferença entre os três grupos: MRSA, MSSA e não portadores de *S. aureus* (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição dos 231 pacientes segundo presença de *S. aureus* importado para as UTI, quanto à antibioticoterapia – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Jan/Abr 2003

ANTIBIOTICOTERAPIA	<i>Staphylococcus aureus</i>						TOTAL	
	Presente			ausente				
	MRSA		MSSA				n	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Prévia								
Sim	10	17,0	12	20,3	37	62,7	59	47,1
Não	19	12,6	38	25,2	94	62,2	151	52,9
No momento da pesquisa								
Sim	21	13,5	39	24,8	97	61,7	157	49,6
Não	09	12,2	18	24,3	47	63,5	74	50,4

NOTA: Não se obteve informação sobre uso prévio de antibióticos de 1 (3,3%) portador de MRSA, de 7 (12,3%) portadores MSSA e de 13 (9%) não portadores.

Prévio $\rightarrow \chi^2_{MRSA \times ausente} = 0,45$, $p = 0,504$; $\chi^2_{MSSA \times ausente} = 0,33$, $p = 0,566$;
 $\chi^2_{presente \times ausente} = 0,00$, $p = 0,951$,

No momento da pesquisa $\rightarrow \chi^2_{MRSA \times ausente} = 0,08$, $p = 0,778$; $\chi^2_{MSSA \times ausente} = 0,02$, $p = 0,885$
 $\chi^2_{presente \times ausente} = 0,06$, $p = 0,800$

Quanto ao uso de corticóide e/ou de imunossupressores prévio ou no momento da pesquisa, não houve diferença significativa entre os grupos analisados (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos 231 pacientes segundo presença de *S. aureus* importado para as UTI, quanto ao uso de corticóides e/ou imunossupressores – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Jan/Abr 2003

USO DE CORTICÓIDES E/OU IMUNOSSUPRESSORES	<i>Staphylococcus aureus</i>						TOTAL	
	Presente				ausente			
	MRSA		MSSA		n	%	n	
Prévio								
Sim	03	30,0	01	10,0	06	60,0	10	4,6
Não	27	13,0	55	26,4	126	60,6	208	95,4
No momento da pesquisa								
Sim	04	20,0	06	31,6	09	47,4	19	8,2
Não	26	12,3	51	24,0	135	63,7	212	91,8

NOTA: Não se obteve informação sobre uso de corticóides e/ou imunossupressores de um (1,8%) portador MSSA e de 12 (8,3%) não portadores.

Prévio → $p_{\text{Fisher MRSA X ausente}} = 0,219$; $p_{\text{Fisher MSSA X ausente}} = 0,329$, $p_{\text{Fisher presente X ausente}} = 0,607$

No momento da pesquisa → $p_{\text{Fisher MRSA X ausente}} = 0,166$; $p_{\text{Fisher MSSA X ausente}} = 0,224$,
 $p_{\text{Fisher presente X ausente}} = 0,124$

Observou-se associação significativa entre internamento anterior e resistência do *S. aureus* à metilina. Dentre os 87 portadores de *S. aureus*, 42 (48,3%) referiram internamento anterior, dos quais 19 (45,2%) apresentaram diagnóstico de MRSA, total que reduziu-se para 11 (24,4%) dentre os 45 pacientes sem internamento prévio (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição dos 231 pacientes segundo presença de *S. aureus* importado para as UTI, quanto a internamento anterior – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Jan/Abr 2003

INTERNAMENTO ANTERIOR	<i>Staphylococcus aureus</i>						TOTAL	
	presente				ausente			
	MRSA		MSSA		n	%	n	%
Sim	19	17,3	23	20,9	68	61,8	110	49,8
Não	11	9,9	34	30,6	66	59,5	111	50,2
TOTAL	30	13,6	57	25,8	134	60,6	221	100,0

NOTA: Não se obteve informação sobre internamento anterior de 10 (6,9%) pacientes não portadores de *S. aureus*. $\chi^2_{\text{MRSA X ausente}} = 1,56$, $p=0,212$; $\chi^2_{\text{MSSA X ausente}} = 1,73$, $p=0,188$;
 $\chi^2_{\text{presente X ausente}} = 0,13$, $p=0,720$, $\chi^2_{\text{MRSA X MSSA}} = 4,16$, $p=0,040$

Com relação ao sítio da colonização, identificou-se predomínio estatisticamente significativa das cepas MRSA e MSSA em narinas, quando comparadas à colonização nos demais sítios analisados (Gráfico 1).

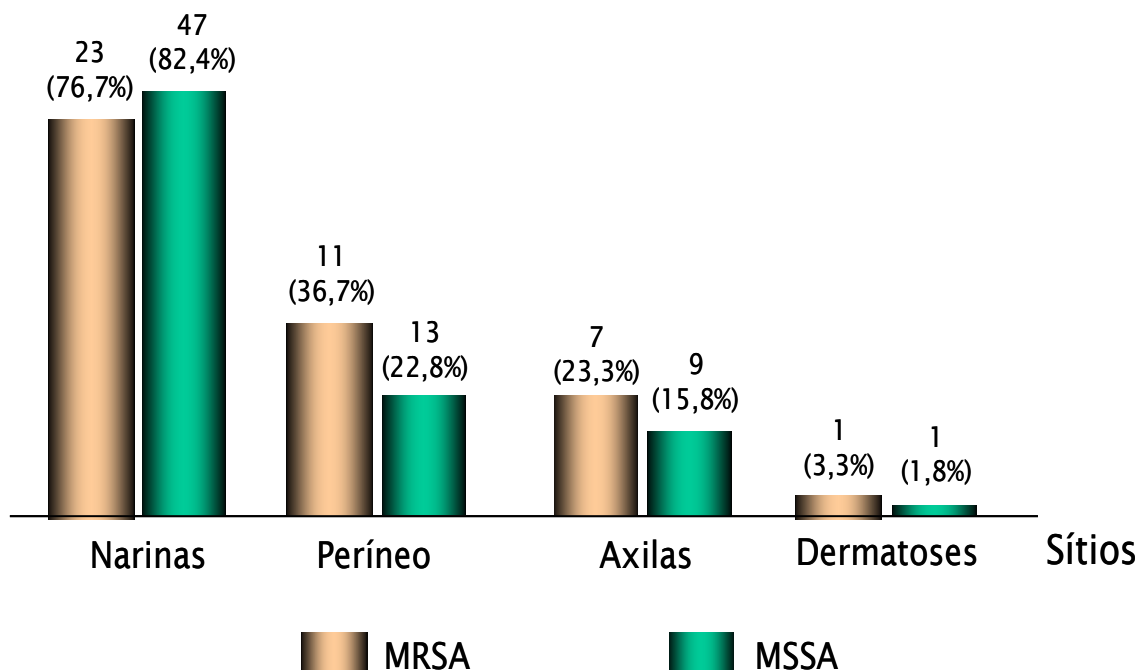


Gráfico 1 - Distribuição dos 87 pacientes com exame microbiológico positivo para MRSA e MSSA, importados para as UTI, quanto aos sítios de colonização – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Jan/Abr 2003

NOTA: $\chi^2_{\text{MRSA narina X outros sítios}} = 17,07, p < 0,001$; $\chi^2_{\text{MSSA narina X outros sítios}} = 48,04, p < 0,001$;

6 DISCUSSÃO

No presente trabalho abordaram-se casos de colonização por *S. aureus* metilina-resistentes ou sensíveis importados para a UTI, especificamente de procedência comunitária ou hospitalar, cujo conceito atendeu ao preconizado por Lucet et al., em 2003, os quais caracterizaram detalhadamente a variável procedência, permitindo comparação de dados.

Embora na literatura consultada, para conceituação de caso importado de *S. aureus*, sejam padronizados intervalos de tempo de 48 horas pós admissão (DUPEYRON et al., 2002; TALON E BERTRAND, 2001; CHAIX et al., 1999) ou de 72 horas (GIROU et al., 2000; PAPIA et al., 1999; GIROU et al., 1998), adotou-se como tempo máximo para coleta de material biológico 48 horas após admissão na UTI, para assegurar maior fidedignidade de caso importado, além de reduzir a possibilidade de perda de casos por óbito ou por alta.

Segundo Scanvic et al. (2001), Henry (2001) e Papia et al. (1999), o *Staphylococcus aureus* metilina-resistente pode persistir em diversos sítios de portadores pelo menos por três meses após a alta hospitalar. Assim sendo, a adoção de intervalo de tempo de três meses, tomado como referência para a caracterização de antibioticoterapia, corticoterapia e terapia de imunossupressão prévias, além de internamento anterior, permitiu que se incluíssem no presente estudo pacientes readmitidos. Por outro lado, esse intervalo de tempo de certa forma reduziu o viés de memória do paciente ou de seu responsável.

A prevalência de portador de *S. aureus* do presente trabalho foi maior que os 25,1% observados por Porter et al. (2003) em estudo retrospectivo no período de abril de 1998 a março de 2000, envolvendo 565 pacientes submetidos à coleta de secreção de narinas anteriores nas primeiras 24 horas de internamento em UTI. Assemelhou-se aos 35,7% detectados por Kluytmans et al. (1997), ao avaliarem a taxa média de prevalência dessa

condição de portador durante a admissão hospitalar, em 59 trabalhos científicos.

Identificou-se que a prevalência de MRSA, detectada entre os portadores de *S. aureus* da presente pesquisa, foi superior à das UTIs da França, conforme relatado por Girou et al., em 1998, e por Lucet et al., em 2003, que se igualaram respectivamente a 4,1% e 6,9%. No entanto, foi inferior aos 46% observados por Korn et al., em 2001, em duas UTIs de Brasília. Resultados inferiores encontrados na França podem decorrer da eficácia dos programas de controle desses portadores, classificados por Chaix et al. (1999) como vantajosos em áreas de alta endemicidade, com a UTI, mesmo considerando os elevados custos.

Devido ao aumento da prevalência de MRSA em todo o mundo, segundo Scanvic et al. (2001), a admissão de portadores é a forma mais freqüente de sua introdução em unidades de saúde e, conseqüentemente, de sua disseminação. Assim sendo, sua identificação precoce, dentro de 48 a 72 horas após admissão em UTI, se constituiria numa forma de reduzir o risco de infecção do portador, assim como de transmissão cruzada para outros pacientes e para profissionais da área de saúde.

Ainda que não se tenha verificado diferença estatisticamente significativa, deve-se assinalar maior número de casos de *S. aureus* e de MRSA em mulheres, resultado que diferiu dos obtidos por Porter et al. (2003), por Lucet et al. (2003) e por Korn et al. (2001), respectivamente iguais a 58,4% de *S. aureus* em homens na população em geral, 59,4% e 71% para MRSA no sexo masculino.

Também as prevalências de *S. aureus* e de MRSA nas diferentes faixas etárias diferiram daquela dos artigos pesquisados. Enquanto Porter et al. (2003) encontraram maior prevalência de *S. aureus* em indivíduos com idade média igual a 50,9 anos, dentre os portadores de MRSA, Lucet et al. (2003) demonstraram que 73% dos pacientes apresentavam idade maior de 60 anos, fato que estava fortemente associado com o portar MRSA independentemente de outros fatores de risco. Todavia, embora Korn et al. (2001) tenham

observado prevalência de 62% nos maiores de 60 anos, não encontraram associação estatisticamente significativa entre a idade e o fato de ser portador de MRSA durante a admissão na UTI.

O motivo do internamento, clínico ou cirúrgico, não atuou como fator de risco para colonização por *S. aureus*, nem para MRSA, concordando com os resultados de Lucet et al. (2003) ao avaliarem tanto pacientes transferidos de outras unidades intra ou extra-hospitalares, como aqueles provenientes da comunidade diretamente para a UTI. Uma explicação para a semelhança de prevalência de motivos distintos de internamento em UTI pode ter sido a similaridade dos fatores de risco a que são submetidos em virtude do grau de comprometimento do estado geral. Demandam procedimentos invasivos além de antibioticoterapia múltipla, independentemente da causa primária do internamento.

Tomando por base a prevalência de *S. aureus* como caso importado para as UTIs estudadas, igual a 37,7%, pode-se afirmar que houve concentração dos portadores dessa bactéria na UTI de doenças infecto-parasitárias e na de cirurgia cardíaca, embora essas diferenças não tenham sido significantes. Analogamente, baseando-se na prevalência de 34,5% de casos importados de MRSA entre os portadores de *S. aureus*, pode-se afirmar ter havido um número maior de tais portadores na UTI geral e na de doenças infecto-parasitárias.

Maior número de portadores de *S. aureus* na UTI de doenças infecto-parasitárias era de se esperar já que o HUOC é hospital de referência para pacientes portadores de HIV/AIDS, nos quais, segundo dados da literatura, é maior a freqüência de portadores de *S. aureus* (SISSOLAK et al., 2002).

Quanto à freqüência dos portadores de MRSA nas UTIs geral e de doenças infecto-parasitárias, pode-se aventar a hipótese de ter decorrido do fato desses pacientes serem mais gravemente enfermos e, em geral, terem como causa de internamento processos inflamatórios ou infecciosos, sendo submetidos mais freqüentemente a antibioticoterapia múltipla.

Com relação ao encontro de 13,3% de portadores de MRSA na UTI de cirurgia cardíaca se reveste de especial importância visto que Ursy et al. (2002), e Kalmeijer et al. (2000), relataram que o portador nasal de *S. aureus* apresenta um risco maior de desenvolver infecções no sítio cirúrgico, ao que se associa o fato de ser o HUOC hospital de referência para cardiopatias.

Com relação à procedência dos pacientes, os resultados do presente trabalho discordaram com os de Korn et al. (2001), quanto à procedência hospitalar não se constituir em fator de risco para portar MRSA na época da admissão na UTI, e concordaram com os de Porter et al. (2003), que relataram significância estatística entre ser portador de *S. aureus* e ter procedência hospitalar.

A associação entre procedência hospitalar e a condição de portador de *S. aureus*, MRSA ou MSSA, provavelmente decorreu de colonização durante internamento, o que permitiu maior prevalência entre os pacientes com procedência hospitalar.

Antibioticoterapia, corticoterapia ou uso de imunossupressores, prévios ou na ocasião do exame, não foram fatores de risco para o portador de *S. aureus*, assim como para MRSA. Korn et al. (2001) referiram resultados semelhantes quando analisaram o uso prévio de antibióticos, relacionando com a colonização pelo MRSA. Lucet et al. (2003), ao estudarem por meio de análise univariada a antibioticoterapia prévia em pacientes diretamente admitidos para a UTI, observaram uma associação com o portador de MRSA, o que não foi confirmado por análise multivariada. Também não relataram associação quanto ao uso de antibióticos, no momento da admissão, em pacientes transferidos para UTI. Para estes autores, a imunossupressão não se constituiu um fator de risco para portar o MRSA.

De acordo com a literatura, portar *S. aureus* e MRSA é fator de risco para o desenvolvimento de infecções durante o internamento em UTI, aumentando a mortalidade desses pacientes (CDC, 2001; 2000; 1999).

Quanto a internamentos anteriores, observou-se associação estatisticamente significativa exclusivamente entre estar colonizado por MRSA

e ter história de internamento anterior, o que diferiu dos resultados obtidos por Korn et al. (2001), que não observaram associação ao investigarem essas variáveis. No entanto, os dados da atual pesquisa concordaram com os de Lucet et al. (2003). Pacientes que apresentaram internamento anterior podem ter sido submetidos a antibioticoterapia, sem espectro para *S. aureus* meticilina-resistente, o que selecionou o MRSA.

Segundo a literatura consultada, o sítio de maior prevalência de *S. aureus* (VANBENBERGH et al., 1999) e de MRSA (GIROU et al., 1998; LUCET et al., 2003) são as narinas anteriores, tal como ocorreu na presente pesquisa. Caso o estudo se restringisse a um único sítio, a eleição deveria recair sobre narinas anteriores, onde ocorreu a maior prevalência de *S. aureus* e de MRSA, no entanto, é importante ressaltar que se assim tivesse sido a metodologia adotada no presente trabalho, 17 (19,5%) pacientes teriam sido subdiagnosticados, permitindo sua recolonização, assim como a disseminação da bactéria.

7 SUGESTÕES

Apesar do presente estudo ter avaliado apenas os casos importados de *S. aureus* e não os adquiridos nas UTI, diante do achado de prevalência de 13,0% (30/231) para MRSA nos pacientes pesquisados nas UTIs do HUOC e de não se ter observado fatores de risco associados aos mesmos, com exceção de internamento anterior e procedência hospitalar, devem-se recomendar que todos os pacientes admitidos nestas UTI sejam pesquisados quanto à condição de portador e que se adotem medidas de isolamento e tratamento, para os portadores de MRSA, como orientam Lucet et al. (2003), em áreas onde a prevalência para MRSA, na época da admissão na UTI seja superior a 1%, com o objetivo de evitar a transmissão do *S. aureus*, principalmente, do MRSA para outros pacientes e inclusive, para os profissionais da área de saúde que mantêm contato direto com estes pacientes, possibilitando, desta forma, redução da prevalência de casos adquiridos, já que é bem conhecido que o portador de *S. aureus* é um fator de risco para infecção por esta bactéria (BOYCE, 1996).

Sugere-se a realização de pesquisas conjuntas com o laboratório de análises, para agilizar o diagnóstico de portadores de MRSA, avaliando custos e benefícios da triagem sistemática de casos importados.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R. **Piodermites, outras infecções bacterianas da pele e rickettsioses**. 1997. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 18, p. 163-173.

BEAUJEAN, D. J. M. A.; WEERSINK, A. J. L.; BLOK, H. E. M.; FRÉNAY, H. M. E.; VERHOEF, J. Determining risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage after discharge from hospital. **J Hosp Infect**, v. 42, p. 213-8, 1999.

BLUME, J. E.; LEVINE, E. G.; HEYMANN, W. R. Bacterial diseases. In: BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO, J. L.; RAPINI, R. P.; HORN, T. D.; MASCARO, J. M.; SAURAT, J. H.; MANCINI, A. J.; SALASCHE, S. J.; STINGL, G. **Dermatology**. 2003. v. 1, cap. 74, p. 1117-122.

BOYCE, J. M. Preventing infections by eradicating nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 17, n. 12, p. 1-5, Dec. 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional da Saúde. **Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde**. Disponível em <http://www.epm.br/legislação>. Acesso em 03/06/2003.

BRAYSHAW, D. P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: evolution of detection techniques on laboratory-passaged organisms. **Br J Biomed Sci**, v. 56, n. 3, p. 170-8, 1999.

BROOKS, G. F.; BUTEL, J. S.; BUTEL, G. S.; MORSE, S. A. Os estafilococos. In: **Microbiologia Médica**. 21^a ed. Salvador: Guanabara Koogan, cap. 14, p. 157-62, 2000.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Laboratory detection of oxacillin/methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)**. Dec. 1999. Disponível em <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Lab/FactSheet/mrsa.htm>. Acesso em 04/12/2002.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin or soft tissue infections in a State Prison-Mississippi, 2000. **MMWR Morb Mortal Weekly Rep**, v. 50, n. 42, p. 919-22, Oct., 2001.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **MRSA-methicillin resistant *Staphylococcus aureus***. Mar. 2003. Disponível em <<http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Aresist/mrsafaq.htm>>. Acesso em 06/03/2003.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Multidrug-resistant organisms in Non-Hospital Healthcare settings**. Dec. 2000. Disponível em <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/ARESIST/nonhosp.htm>. Acesso em 03/12/2002.

CEQA-AGAR-CANADIAN EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT-ADVISORY GROUP ON ANTIBIOTIC RESISTANCE. Guidelines for the testing and reporting of antimicrobial susceptibilities of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and commentary on methicillin resistant coagulase negative *Staphylococci* (MR-CNS). **Laboratory Center for Disease Control**, Sept. 1998. Disponível em <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/bmb/ceqaagar/mrsa98_e.html>. Acesso em 20/11/2002.

CHAIX, C.; DURAND-ZALESKI, I.; ALBERTI, C.; BRUN-BUISSON, C. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost-benefit analysis in an intensive care unit. **JAMA**, v. 282, n. 18, p. 1745-51, Nov. 1999.

CHAMBERLAIN, N. R. **Partial Purification, characterization, and genetic regulation of fatty acid modifying enzyme from *Staphylococcus aureus***. Area Research Enhancement Award Workshop and Conference. Indianapolis, Indiana, Apr 8-9. 1995.

CHAMBERS, H. F. Methicillin resistance in *Staphylococci*: molecular and biochemical basis and clinical implications. **Clin Microbiol Reviews**, v. 10, n. 4, p. 781-91, Oct. 1997.

CMPT-CLINICAL MICROBIOLOGY PROFICIENCY TESTING. M83-2 Nose MRSA Screen. **Methicillin-resistant. *Staphylococcus aureus* (MRSA)**. nov, 1998. Disponível em <http://www.interchange.ubc.ca/cmpt/cmpt_new/m83-2.html>. Acesso em: 11/03/03.

COLE, A. M.; TAHK, S.; OREN, A.; YOSHIOKA, D.; KIM, Y. H.; PARK, A.; GANS, T. Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. **Clin Diagn Lab Immunol**, v. 8, n. 6, p. 1064-9, Nov. 2001.

CPS-IDIC-CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY-INFECTIOUS DISEASES AND IMMUNIZATION COMMITTEE. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian pediatric institutions is still a worthwhile goal. **Paediat Child Health**, v. 4, n. 5, p. 337-41, Apr. 1999.

DAVIES, S.; ZADIK, P. M.; MASON, C. M.; WHITTAKER, S. J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: evaluation of five selective media. **Br J Biomed Sci**, v. 57, n. 4, p. 269-75, 2000.

DECLARAÇÃO DE HELSINKI VI. **Associação Médica Mundial - 1964/2000.**
5p.

DUPEYRON, C.; CAMPILLO, B.; BORDES, M.; FAUBERT, E.; RICHARDT, J. P.; *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a digestive disease unit. **J Hosp Infect**, v. 52, p. 281-7, 2002.

ELLIOT, M. J.; KELLUN, M. T.; TENOVER, F. C.; PETTRIESS, R. L. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among paramedics in the Sedgwick Medical Service in Wichita, Kansas. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 23, n. 2, p. 60-3, Feb. 2002.

FOSTER, T. *Staphylococcus*. General concepts. Clinical manifestations. cap. 12. In: BARON, S. (ed). **Medical Microbiology**. 4^a ed. Texas: University of Texas Medical Branch. 2003. Disponível em <<http://gsbs.utmb.edu/microbook>>. Acesso em 11/03/2003.

GIROU, E.; AZAR, J.; WOLKENSTEIN, P.; CIZEAU, F., ET AL. Comparison of systematic versus selective screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a high-risk dermatology ward. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 21, n. 9, p. 583-90, Sept. 2000.

GIROU, E.; PUJADE, G.; LEGRAND, P.; CIZEAU, F.; BRUN-BUISSON, C. Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA. **Clin Infect Dis, Toronto**, v. 27, p. 543-50, Sept. 1998.

GRAY, H. **Anatomy of the human body**. 20^a ed. Philadelphia: Bartleby, 2000 {on line}.

GRIETHYSEN, V.; BES, M.; ETIENNE, J.; KLUYTMANS, J. International multicenter evaluation of latex tests for identification of *Staphylococcus aureus*. **J Clin Microbiol**, v. 39, n. 1, p. 86-9, Jan. 2001.

HADDADIN, A. S.; FAPPIANO, S. A.; LIPSETT, P. A. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit. **Postgrad Med J**, v. 78, n. 921, p. 385-96, Jul. 2002.

HENRY, F. C. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? **Emerg Infects Dis**, v. 7, n. 2, Mar-Apr. 2001.

HIGHET, A. S.; HAY, R. J.; ROBERTS, S. O. B. Bacterial infections. In: CHAMPION, R. H.; BURTON, J. L. **Textbook of Dermatology**. 5^a ed. Oxford: Blackwell, 1998. 6 ed. v. 2, cap. 27, p. 1102-5.

HOWARD, B. J.; KLOOS, W. E. Staphylococci. In: HOWARD, B. J.; KEISER, J. F.; WEISSFELD, A. S.; SMITH, T. F.; TILTON, R. C. **Clinical and pathogenic microbiology**. 2^a ed., cap. 12, p. 243-54, 1993.

HUMPHREYS, H.; GLYNN, G.; ROSSNEY, A.; MCDONALD, P., ET AL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: laboratory detection methods in use in the Republic of Ireland and Northern Ireland. **Br J Biomed Sci**, v. 59, n. 1, p. 7-13, 2002.

KALMEIJER, M. D.; NIEUWLAND-BOLLEN, E.; BOGAERS-HOFMAN, D.; BAERE, G. A. J.; KLUYTMANS, J. A. J. W. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 21, n. 5, p. 319-25, May. 2000.

KATAYAMA, Y.; ITO, T.; HIRAMATSU, K. A new class of genetic element, *Staphylococcus* Cassete Chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. **Antimicrob Chemother**, v. 44, n. 6, p. 1549-55, Jun. 2000.

KENNER, J.; O'CONNOR, T.; PIANTANIDA, N.; FISHBAIN, J.; EBERLY, B.; VISCOUNT, H.; UYEHARA, C.; HOSPENTHAL, D. Rates of carriage of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in an outpatient population. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 24, n. 6, p. 439-44, Jun. 2003.

KLOOS, W. E.; BANNERMAN, T. L. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. In: MURRAY, P. R. (ed.); BARON, E. J.; PFALLER, M. A.; TENOVER, F. C.; YOLKEN, R. H. **Manual of clinical microbiology**. 7^a ed. Washington, D. C: ASM PRESS, 1999. cap. 16, p. 264-277.

KLUYTMANS, J. Reduction of surgical site infections in major surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. **J Hosp Infect**, v. 40, p. S25-S29, 1998.

KLUYTMANS, J.; VAN BELKUM, A.; VERBRUGH, H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. **Clin Microbiol Rev**, v. 10, p. 505-20, Jul. 1997.

KORN, G. P.; MARTINO, M. D. V.; MIMICA, I. M.; MIMICA, L. J, CHIAVONE, P. A.; MUSOLINO, L. R. S. High frequency of colonization and absence of identifiable risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in intensive care units in Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 5, n. 1, p. 1-7, Feb. 2001.

LEE, P. K.; WEINBERG, A. N.; SWARTZ, M. N.; JOHNSON, R. A. Pyodermas: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, and other gram-positive bacteria. In: FITZPATRICK, T. B.; EISEN, A. Z.; WOLF, K.; PATHA, K. **Dermatology en General Medicine**. 6^a ed. New York: McGraw-Hill, v. 2, cap. 194, p. 1856-7, 2003.

LEME, L. I. Estafilococias. In: FERREIRA, A. W.; ÁVILA, S. L. M. **Diagnóstico Laboratorial. Avaliação de métodos de diagnóstico das principais doenças infecciosas e parasitárias e auto-imunes. Correlação clínico-laboratorial.** 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 12, p. 147-57, 2001.

LOWY, F. D. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. **J Clin Invest**, v. 111, p. 1265-73, 2003.

LOWY, F. D. *Staphylococcus aureus* infections. **N Engl J Med**, v. 339, n. 8, p. 520-32, Aug. 1998.

LUCET, J. C.; CHEVRET, S.; ZALESKI, I. D.; CHASTANG, C.; RÉGNIER, B. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to the intensive care unit. **Arch Intern Med**, v.163, p. 181-8, Jan. 2003.

MARTIN, J. N.; REMINGTON, F. P.; KARTALIJA, M.; PASI, O. G.; WEBB, M.; GERBERDING, J. L.; CHAMBERS, H. F.; TÄUBER, M. G.; LEE, B. L. A randomized clinical trial of mupirocin in the eradication of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in human immunodeficiency virus disease. **J Infect Dis**, v.180, n. 3, p. 896-9, Sept. 1999.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; KOBAYASHI, G. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica-Staphylococcus e microorganismos correlatos.** 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000a. cap. 22, p. 147-57.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; KOBAYASHI, G. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica - Agentes antibacterianos.** 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000b. cap. 20, p. 135-9.

MYLOTTE, J. M.; KAHLER, L.; JACKSON, E. "Pulse" nasal mupirocin maintenance regimen in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 20, n. 11, p. 741-6, Nov. 1999.

NCCLS. NACIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. **Performance standards for susceptibility testing.** M100-S12. v. 22, n. 1, Jan. 2002.

NGUYEN, M. H.; KAUFFMAN, C. A.; GOODMAN, R. P.; SQUIRE, C.; ARBEIT, R. D.; SINGH, N.; WAGENER, M. M.; YU, V. L. Nasal carriage of and infection with *Staphylococcus aureus* in HIV-infected patients. **Ann Intern Med**, v. 130, p. 221-5, 1999.

NOUWEN, J. L.; VAN BELKUN, A.; VERBRUGH, H. A. Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. **Netherlands J Med**, v. 59, p. 126-33, 2001.

PAPIA, G.; LOUIE, M.; TRALLA, T.; JONSON, C., ET AL. Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: is it cost effective? **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 20, n. 7, p. 473-6, Jul. 1999.

PEDRO, R. J.; BRANCHINI, M. L. M. Estafilococcias. In. VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 1996. v. 2, p. 654-665.

PERL, T. M.; CULLEN, J. J.; WENZEL, R. P.; ZIMMERMAN, M. B.; PFALLER, M. A.; SHEPPARD, D.; TWOMBLEY, J.; FRENCH, P. P.; HERWALDT, L. A. Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. **N Engl J Med**, v. 346, n. 24, p. 1871-7, Jun. 2002.

PORTER, R.; SUBRAMANI, K.; THOMAS, A. N.; CHADWICK, P. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* on admission to intensive care: incidence and prognostic significance. **Intensive Care Med**, v. 29, n. 4, p. 655-8, Apr. 2003.

RAZ, R.; MIRON, D.; COLODNER, R. STALER, Z.; SAMARA, Z.; KENESS, Y. A 1-year trial of nasal mupirocin in the prevention of recurrent *Staphylococcal* nasal colonization and skin infection. **Arch Intern Med**, v. 156, n. 10, p. 1109-15, may. 1996.

ROHR, U.; MUELLER, C.; WILHELM, M.; MUHR, S.; GATERMANN, S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* whole-body decolonization among hospitalized patients with variable site colonization by using mupirocin in combination with octenidine dihydrochloride. **J Hosp Infect**, v. 54, p. 305-9, mar. 2003.

SATOSHI, T.; KOUICHIRO, M.; MIDORI, O.; HIROSHI, M.; KUNIO, I.; AKIO, S.; HATSUMI, T. The preventive effects of mupirocin against nasotracheal intubation-related bacterial carriage. **Anesth Analg**, v. 97, n. 1, p. 222-5, Jul. 2003.

SCANVIC, A.; DENIC, L.; GAILLON, S.; GIRY, P.; ANDREMONT, A.; LUCET, J. C. Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. **Clin Infect Dis**, v. 32, n. 10, p. 1393, May. 2001.

SCHUERMANS, A. H.; PEETERMANS, W. E.; JORISSEN, M.; VAN LIERDE, S., et al. *Staphylococcus aureus* adherence to nasal epithelial cells in a physiological *in vitro* model. **In Vitro Cell Develop Biol**, v. 35, n. 8, p. 472-84, Sept. 1999.

SHAPIRO, M.; SMITH, K. J.; JAMES, W. D.; GIBLIN, W. J.; MARGOLIS, D. J.; FOGLIA, A. N.; MCGINLEY, K.; LEYDEN, J. Cutaneous microenvironment of human immunodeficiency virus (HIV)-seronegative individuals, with special

reference to *Staphylococcus aureus* colonization. **J Clin Microbiol**, v. 38, n. 9, p. 3174-8, Sept. 2000.

SHUTER, J.; HATCHER, V. B.; LOWY, F. D. *Staphylococcus aureus* binding to human nasal mucin. **Infect Immun**, New York, v. 64, n. 1, p. 310-8, Jan. 1996.

SISSOLAK, D.; GEUSAU, A.; HEINZE, G.; WITTE, W.; ROTTER, M. L.; Risk factors nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in infectious disease patients, including patients infected with HIV, and molecular typing of colonizing strains. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 21, p. 88-96, Feb. 2002.

SMOLE, S. C.; ARONSON, E.; DURBIN, A.; BRECHER, S. M.; ARBEIT, R. D. Sensitivity and specificity of improved rapid latex agglutination test for identification of methicillin-sensitive and resistant *Staphylococcus aureus* isolate. **J Clin Microbiol**, v. 36, n. 4, p. 1109-112, 1998.

STAPLETON, P. D.; TAYLOR, P. W. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: mechanisms and modulation. **Sci Progr**, v. 85, n. 1, p. 57-72, 2002.

TALON, R. D.; BERTRAND, X. Screening in a chronic-care setting. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 22, n. 8, p.505-11, Aug. 2001.

TAMMELIN, A.; KLOTZ, F.; HAMBRAEUS, A.; STAHL, E.; RANSJO, U. Nasal and hand carriage of *Staphylococcus aureus* in staff at a Department for Thoracic and Cardiovascular Surgery: endogenous or exogenous source? **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 24, n. 9, p. 686-9, Sept. 2003.

TODAR, K. **Staphylococcus**. Todar's online textbook of bacteriology. University of Wisconsin – Madison. Department of Bacteriology. 2002. Disponível em <<http://textboobofbacteriology.net/staph.html>>. Acesso em 11/03/2003.

UEHARA, Y.; NAKAMA, H.; AGEMATSU, K.; UCHIDA, M.; KAWAKAMI, Y.; ABDUL FATTAH, A. S. M.; MARUCHI, N. Bacterial interference among nasal inhabitants: eradication of *Staphylococcus aureus* from nasal cavities by artificial implantation of *Corynebacterium sp.* **J Hosp Infec**, v. 44, p. 127-33, 2000.

USRY, G. H.; JOHNSON, L.; WEEMS, J. J.; BLACKHURST, D. Process improvement plan for the reduction of sternal surgical site infections among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. **Am J Infect Control**, v. 30, n. 7, p. 434-6, 2002.

VANDENBERGH, M. F. Q.; VERBRUGH, H. A. Carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical relevance. **J Lab Clin Med**, v. 133, p. 525-34, 1999.

VANDENBERGH, M. F.Q.; YZERMAN, E. D. P. F.; BELKUN, A.; BOELEN, H. A. M.; SIJMONS, M.; VERBRUGH, H. A. Follow-up of *Staphylococcus aureus* nasal carriage after 8 years: redefining the persistent carrier state. **J Clin Microbiol**, v. 37, n. 10, p. 3133-40, Oct. 1999.

VON EIFF, C.; BECKER, K.; MACHKA, K.; STAMMER, H.; PETERS, G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. **N Engl J Med**, v. 344, n. 1, p. 11-6, Jan. 2001.

VRIENS, M. R.; FLUIT, C.; TROELSTRA, A.; VERHOEF, J.; WERKEN, C. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more contagious than methicillin-susceptible *S. aureus* in a surgical intensive care unit? **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 23, n. 9, p. 491-5, Sept. 2002.

WHO. Centers for Disease Control and Prevention. **EPI – INFO - versão 6.04d**. Nov. 2001.

9 ANEXOS

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Recife, / /

Concordo em participar, como voluntário não remunerado, da pesquisa a ser efetuada no período de janeiro a abril de 2003 no Hospital Oswaldo Cruz que pretende avaliar fatores de riscos associados ao portador de *S. aureus* meticilina-resistente assim como, sua freqüência nas primeiras 48 horas de internamento na UTI. Esta avaliação será realizada através da cultura de material coletado nas narinas e se possível, na pele.

Fui informado de que:

- Os dados pessoais e identificação do paciente serão conhecidos apenas pela equipe de estudo e guardados em sigilo.
- Os exames realizados não oferecem riscos à saúde e podem ajudar na prevenção de doenças ocasionadas pelo *S. aureus* meticilina-resistente.

.....
Assinatura do paciente ou responsável legal

.....
Testemunha

.....
Testemunha

.....
Autora

ANEXO 2 – Protocolo de coleta de dados

Ficha N°	Registro n°
Data da consulta...../...../.....	Data do internamento no HUOC...../...../.....
Data do internamento na UTI...../...../.....	UTI: geral de DIP coronária cirurgia cardíaca
DADOS PESSOAIS	
Nome:	Data de nascimento/...../.....
Sexo : feminino masculino	Idade em anos
Endereço	Rua / Av.....
Bairro:	Cidade
Estado CEP	Telefone
Dados do Internamento	
Motivo: clínico cirúrgico	Procedência: hospitalar comunidade
Fatores de risco para <i>S. aureus</i>	
Presença de dermatoses	sim não
Internamento anterior	sim não
Antibioticoterapia sistêmica	atual prévia
Corticoterapia	atual prévia
Imunoterapia	atual prévia
Coleta de material biológico	
Narinas axilas	Lesões cutâneas períneo
Resultados laboratoriais	
	(assinalar as positivities)
Ágar sangue	Narinas axilas Lesões cutâneas períneo
Manitol salino	Narinas axilas Lesões cutâneas períneo
Teste de coagulase	Narinas axilas Lesões cutâneas períneo
Teste de DNase	Narinas axilas Lesões cutâneas períneo
Slidex Staph Plus® Test	Narinas axilas Lesões cutâneas períneo
Mueller Hinton + 1 µg oxacilina	Narinas axilas Lesões cutâneas períneo
Mueller Hinton + NaCl 4% + 6 mg/L oxacilina	Narinas axilas Lesões cutâneas períneo
Teste de aglutinação do látex – PBP2a	Narinas axilas Lesões cutâneas períneo

ANEXO 3

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)