

RESISTÊNCIA bacteriana

Pela estagiária de Jornalismo Fabiana Vasconcelos, sob a coordenação, co-redação e edição do jornalista Aloísio Brandão, editor desta revista.

Cresce a resistência de bactérias até aos mais potentes antibióticos, como a vancomicina. O fato preocupa a OMS e cientistas, pois expõe as populações do mundo inteiro ao perigo de pandemias. Há caso de drogas superpoderosas que sequer chegaram às farmácias e já estão defasadas, diante da resistência dos microrganismos.

A Organização Mundial de Saúde anunciou recentemente a intenção de adotar uma política de criação, pelo mundo afora, de laboratórios de grande tecnologia e alta segurança. A finalidade: investigar doenças com alto poder de letalidade, que também sejam candidatas a causadoras de pandemias. A idéia de catástrofes biológicas tem estado relacionada a doenças descobertas, recentemente. Elas carregam uma aura de medo e suscitam dúvidas. Muitas vezes, o perigo está mais perto do que se imagina. Só no Brasil, foram descobertas duas linhagens de bactérias capazes de provocar grandes estragos. Uma delas, uma cepa da bactéria enterococo, adquiriu resistência à vancomicina, o antibiótico mais potente, até o momento, e última opção de combate a esse microrganismo. Pior ainda é que, surpreendentemente, essa cepa do enterococo, batizada pelos cientistas de VanA, resistiu até a uma nova droga produzida

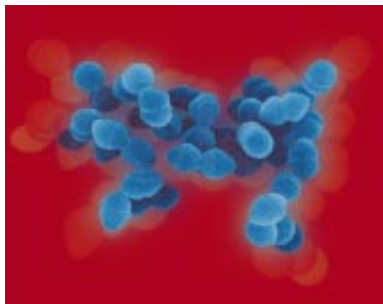
para derrotá-la e que nem sequer foi lançada ao mercado farmacêutico. Ou seja, o fármaco, que nem ganhou um nome de marca, ficou defasado, antes mesmo de chegar às farmácias. O outro caso brasileiro diz respeito a uma cepa do *Staphylococcus aureus*, bactéria causadora de inúmeras infecções hospitalares, também resistente à vancomicina e que nunca havia sido identificada, na América Latina. Em âmbito mundial, preocupa a tuberculose, doença relacionada a milhares de mortes, no passado, que volta a assustar, no presente. Um presente, aliás, pródigo em avanços científicos na área da saúde. Na verdade, todas essas bactérias sempre existiram e continuarão a existir, como também sempre apresentaram mutações e assumiram novas cepas, dizimando populações. Eram os tempos das trevas, quando a ciência sequer engatinhava. E, hoje, com o portentoso e avançadíssimo mundo científico-tecnológico, a

humanidade tem mesmo o que temer, diante das velhas bactérias? Esgotaram-se as possibilidades antibacterianas? Uma simples lavagem de mão, por parte dos profissionais de saúde que lidam diretamente com o paciente hospitalizado, não ajudaria a resolver o problema? Não estaria havendo um abuso na prescrição de antibióticos? A revista PHARMACIA BRASILEIRA procura responder a estas e outras perguntas, no decorrer desta série de matérias. Esse conjunto de textos ganha importância especial, com o artigo assinado por algumas das maiores autoridades brasileiras no assunto. São eles a professora doutora Elsa M. Mamizuka (farmacêutica), docente da disciplina de Microbiologia Clínica da Faculdade de

Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP) e coordenadora do projeto de pesquisa de bactérias resistentes à vancomicina (o projeto é desenvolvido na USP); a médica infectologista Adriana Macedo Dell'Áquila, integrante do grupo de pesquisadores de microbiologia, na USP; e o pesquisador e doutorando da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Geraldo Aléssio de Oliveira (farmacêutico). Eles escreveram, a três mãos, o artigo "Isolamento de cepas de *Staphylococcus aureus* com sensibilidade reduzida à vancomicina em hospital brasileiro", a convite do editor da PHARMACIA BRASILEIRA, Aloísio Brandão.

O desafiador enterococo

A indústria farmacêutica vai precisar de mais pesquisas e tempo para combater a Van-A, uma cepa da bactéria enterococo multirresistente, portadora de gene de resistência à vancomicina, que pode ser mortal. Cientistas da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) concluíram que uma nova droga, a quinupristin-



dalfopristin, desenvolvida pela indústria farmacêutica e que sequer chegou às farmácias, já não possui efeito contra o microorganismo. A bactéria produziu mecanismos para se defender da ação antimicrobiana. A quinupristin-dalfopristin, que nem chegou a ganhar nome comercial, representava a esperança no combate ao enterococo Van-A, depois da derrota da vancomicina. Para Hélio Sader, professor de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Unifesp, "a esperança de que, em breve, teríamos um trunfo para combater a infecção, caiu por terra". A declaração de Sader foi prestada ao jornal "O Estado de São Paulo", de primeiro de maio.

A primeira batalha contra o enterococo foi perdida, quando ele apresentou resistência à vancomicina, antibiótico que era a última opção no combate à bactéria. Agora, que foi reconhecida a sua resistência também ao quinupristin-dalfopristin, os pacientes que contraem a bactéria ficam praticamente sem tratamento.

A exemplo de outros microrganismos, o enterococo também está presente na flora intestinal. A bactéria vive em equilíbrio com outras

bactérias, até que sofra qualquer processo que a ameace de morte. Nesse caso, o enterococo prolifera-se, gerando risco de infecções que, se não forem controladas a tempo, podem ser fatais.

Embora a realidade assuste, Hélio Sader esclarece que as pessoas não precisam ficar atemo-

rizadas. "A bactéria transforma-se em ameaça, apenas quando o organismo está debilitado", explica. Pacientes internados em hospitais, que estão sendo submetidos a tratamento com quimioterapia ou drogas imunossupressoras representam, até agora, o universo de vítimas do enterococo resistente.

Nos Estados Unidos, 30% das infecções hospitalares são causadas pela VanA. No Brasil, o primeiro caso de infecção por enterococo foi registrado, somente em 1997. Hoje, há registros de VanA em vários hospitais.

Prevenção - Para que a doença não se dissemine, é necessária a criação de barreiras, nos hospitais, com o objetivo de isolar os suspeitos portadores da VanA. A conclusão é da pesquisadora Rosângela Cereda, médica infectologista, que notou que as bactérias causadoras das infecções, nos vários hospitais da cidade de São Paulo, tinham o mesmo padrão genético. "Isso demonstra que a disseminação do microorganismo ocorreu entre pacientes do mesmo hospital e também com a transferência de doentes de uma instituição para outra", diz. No Hospital das Clínicas,

em São Paulo, por exemplo, não foram detectados mais casos, depois que sete pacientes infectados foram separados dos demais pacientes.

Ração animal - A doutora Rosângela Cereda suspeita que o uso constante de uma droga da família do quinupristin-dalfopristin em rações de aves e suínos tenha contribuído para que o enterococo oferecesse resistência às drogas que já foram desenvolvidas. A tese vem na esteira de estudos realizados, na Europa, que localizaram bactérias resistentes à vancomicina em restos de galinha, carne moída e também em pessoas sem histórico hospitalar, ou seja, o microrganismo fora desenvolvido fora do ambiente hospitalar, onde acontecem as infecções. Desta forma, mes-

mo depois de os animais serem mortos e congelados, seria possível a sobrevivência da bactéria.

Entretanto, não é o que pensa Ana Sara Levin, coordenadora do grupo de controle de infecção hospitalar do Hospital das Clínicas de São Paulo. Ela informa que uma explicação para a resistência do enterococo requer mais estudo. Ana acrescenta que, para a comprovação da tese, é preciso realizar exames na comunidade, ou ter relatos de casos de infecção em pessoas que não têm histórico hospitalar, já que, somente em hospitais, foram detectados os doentes. Mais informações sobre o assunto foram publicados no jornal O "Estado de São Paulo", de primeiro de maio de 2000.

Vancomicina é ineficaz contra cepa do *Staphylococcus aureus*

Caso é o primeiro da América Latina



Uma cepa da bactéria *Staphylococcus aureus*, insensível aos efeitos do medicamento vancomicina, foi encontrada em três pacientes de um hospital, em São Paulo. A descoberta é gravíssima e foi recebida com preocupação pelo meio científico brasileiro. É o primeiro caso dessa cepa resistente à vancomicina registrado, em toda a América Latina. No mundo inteiro, pelo menos dez casos haviam sido detectados.

A descoberta da bactéria foi feita pelo farmacêutico pós-graduando Geraldo Aléssio de Oliveira, da Universidade de São Paulo (USP). A cepa super-resistente está preocupando os infectologistas, não só por ficar sem combate, mas também pela facilidade com que é disseminada. A bactéria é encontrada na pele e nas mucosas, o que aumenta bastante o risco de contaminação.

O professor Carlos Emílio

Levy, de pós-graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, alerta para a necessidade de se redobrar a vigilância nos hospitais. "Um surto com as cepas do *Staphylococcus aureus* pode causar grandes estragos", salienta. Levy lembra que os três pacientes onde as quatro cepas foram encontradas estavam internados na ala de queimados de um hospital, em São Paulo. Três das quatro cepas eram semelhantes entre si. Significa dizer, observa o professor, que há possibilidade de que tenha havido contaminação de paciente para paciente.

As amostras das bactérias foram enviadas ao laboratório da Universidade de Juntendo, no Japão, onde foram analisadas pelo pesquisador Keiichi Hiramatsu. Ele foi o primeiro cientista a identificar a cepa super-resistente da *Staphylococcus aureus*, em 1997. O resultado dos exames confirmou a análise realizada por Geraldo A. de Oliveira, que usou o teste de concentração inibitória mínima para detectar a linhagem da bactéria. Ele suspeita de que a cepa possa existir em qualquer hospital do País, porque, pelo antibiograma, outro método usado para identificar a bactéria, "há grande risco de o exame dar falso negativo".

Para Carlos Levy, o estudo de Geraldo aponta para duas atitudes fundamentais: a adoção de métodos mais precisos na análise de cepas e mais critério no uso da vancomicina. "O uso indiscriminado da vancomicina e a prescrição do medicamento, por longos períodos, pode favorecer a bactéria a criar novos mecanismos de proteção", salienta. O "Jornal da Tarde", de 15 de maio de 2000, também trouxe informações sobre o assunto.

Forma resistente da tuberculose preocupa especialistas

Uma parcela de apenas 5% das pessoas que sofrem de tuberculose vem preocupando os especialistas. São doentes que interromperam o tratamento contra a doença, permitindo, desta forma, que a bactéria causadora do mal – o bacilo de Kock - sofresse mutação e adquirisse resistência contra os medicamentos utilizados para seu combate. O dado é da Organização Mundial de Saúde, obtido em um estudo que reuniu 6.402 casos de tuberculose. O pequeno, mas perigoso grupo de infectados, seria capaz de disseminar uma nova onda de doenças incuráveis.

A tuberculose, quando não evitada pela vacina BCG, é tratada com medicamentos potentes, como a rifampicina, isoniazida e pirazinamida. A Organização das Nações Unidas (ONU) aconselha que, durante o tratamento, sejam dedicados seis meses de observação médica, ainda que o paciente não apresente mais os sintomas.

São justamente a não espera desse tempo e o

abandono ao tratamento que propiciam ao bacilo de Kock tornar-se resistente aos medicamentos. Quando observados os requisitos, a doença é curada em cerca de 95% dos casos. A dificuldade em combater a tuberculose torna-se visível, quando se constata que ela é uma doença de grande incidência, em países pobres e possui alto índice de contágio. Além disso, o tratamento para a forma resistente consome drogas caríssimas, que devem ser usadas por dois anos.

A OMS considerou a tuberculose uma doença de emergência mundial, em 1993. Estima-se que um terço da população mundial esteja contaminada pelo bacilo de Kock e que, destes, 5% a 10% já a desenvolveram. No Brasil, a doença mata em torno de 6.000 pessoas por ano. Cento e dezenove dos 212 países que integram a OMS comprometeram-se a tratar os seus doentes com medicamentos de alta qualidade, dentro de um plano de combate à tuberculose. O Brasil é um deles.

ARTIGO

Isolamento de cepas de *Staphylococcus aureus* com sensibilidade reduzida à vancomicina em hospital brasileiro

Inicialmente, as cepas de *Staphylococcus aureus* que apresentam sensibilidade intermediária à vancomicina (VISA) foram descritas, no Japão, em 1997, e, depois, nos EUA e França, em 1998. No início de 1999, estas cepas foram também isoladas, no Brasil, em um hospital da cidade de São Paulo. As cepas VISA brasileiras foram isoladas de uma unidade de queimados e apenas um paciente morreu como consequência direta das infecções causadas por estas bactérias.

O isolamento destas cepas é motivo de grande preocupação mundial, uma vez que a vancomicina é o último recurso eficaz no tratamento de infecções estafilocócicas causadas por cepas oxacilina resistentes (ORSA). Desta maneira, o surgimento de *S. aureus* resistentes à vancomicina pode aumentar drasticamente as taxas de mortalidade nos ambientes hospitalares, já que este é o microrganismo mais frequentemente isolado de infecções hospitalares, no Brasil e em vários outros países.

Este estudo foi realizado em cinco grandes hospitais da cidade de São Paulo, e em apenas um destes conseguimos detectar a presença daquelas bactérias, após triar ao redor de 400 cepas de *S. aureus* isoladas de pacientes com diversos tipos de



Professora doutora Elsa M. Mamizuka, farmacêutica, docente da disciplina de Microbiologia Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP e coordenadora do Projeto de pesquisa de bactérias resistentes à vancomicina, desenvolvido na USP;



Dra. Adriana Macedo Dell'Aquila, médica infectologista e integrante do grupo de pesquisa da USP na área de microbiologia clínica;



Doutorando Geraldo Aléssio de Oliveira, farmacêutico, pesquisador na FCF-USP;

infecções. O desenvolvimento de resistência à vancomicina em *Staphylococcus aureus* parece estar sempre relacionado com o contato prolongado do microrganismo com a droga.

Como a vancomicina é utilizada somente em hospitais, sob controle médico, a comunidade apresenta menor chance de sofrer riscos de contaminação com estas bactérias fora do ambiente hospitalar.

Com os recentes avanços científicos das técnicas médicas, houve um aumento expressivo da sobrevivência de pacientes graves ou acometidos por doenças crônicas. Contudo, não houve uma diminuição dos riscos de infecções. Consequentemente, o aumento do tempo de hospitalização destes pacientes está acompanhado do aumento das probabilidade de infecções por bactérias multirresistentes, incluindo VISA.

Como as infecções causadas por cepas VISA não respondem ao tratamento com vancomicina, seria necessária a utilização de outras drogas alternativas para o tratamento destas infecções. Porém, no Brasil, as cepas de *S aureus* oxacilina resistentes são também resistentes à maioria dos antimicrobianos.

Assim, as opções terapêuticas alternativas ficam amplamente comprometidas pelo elevado grau de resistência apresentado por estas bactérias. Como consequência, a possível disseminação destes microrganismos considerados super-resistentes, nos ambientes hospitalares, poderia aumentar as taxas de morbidade e mortalidade em níveis semelhantes aos observados na era pré-antibiótica.

Apesar do recente desenvolvimento de novas drogas com atividade anti-estafilocócica, como Linezolid, Sinercid, Arbekacina, entre outras, será apenas uma questão de tempo para o *Staphylococcus aureus* tornar-se resistente também a estes novos antimicrobianos.

Desde o início de 1998, nós já alertávamos para o possível isolamento de cepas VISA, no Brasil. Devido à elevada prevalência de cepas ORSA e o consequente emprego de vancomicina em larga escala, nos hospitais brasileiros, há um risco em potencial para o surgimento destas cepas em nosso País.

Neste mesmo período, nós também já abordávamos os problemas na detecção e na identificação das cepas VISA. Um detalhe muito importante a ser comentado é que os métodos tradicionais de determinação da sensibilidade à vancomicina utilizados na rotina dos laboratórios de microbiologia, como a técnica de difusão com discos ou os métodos automatizados, não conseguem detectar estas cepas.

São necessários métodos especiais de triagem para identificar *S aureus* resistentes à vancomi-

cina. Nos próximos meses, estará sendo divulgado pela revista LAES E HAES uma técnica adaptada em nosso laboratório que permite ser implantada em laboratórios de rotina. Apesar de trabalhosa, ainda é a melhor forma de identificar tais cepas.

Até o momento, o aparecimento de cepas VISA é considerado um fenômeno raro. Contudo, a detecção destas estirpes é fundamental para a implantação de terapêuticas alternativas à vancomicina e prevenir a disseminação destas bactérias. Desta maneira, todos os laboratórios clínicos do País deveriam realizar a triagem de cepas VISA num amplo programa de vigilância nacional, com o objetivo de identificar a possível presença destas cepas, também, em outros hospitais brasileiros.

O ponto-chave para impedir o possível aparecimento de cepas VISA é o controle rigoroso do uso da vancomicina. Portanto, o farmacêutico desempenha um papel fundamental neste processo. As farmácias hospitalares deveriam implantar protocolos que permitam controlar o uso da vancomicina, principalmente nas solicitações para terapias empíricas ou quando a duração do tratamento ultrapassar o limite recomendado.

O pioneirismo deste estudo está diretamente relacionado à trilogia farmacêutico-clínico-financeira de pesquisa. Esta associação foi fundamental para permitir o maior desempenho na execução deste estudo. Cabe ao farmacêutico a identificação das bactérias, enquanto o médico epidemiologista desempenha um papel importante na seleção dos pacientes para a triagem das cepas VISA e no controle da disseminação destas bactérias.

Por outro lado, o financiamento deste projeto pela Fapesp (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) foi um dos pontos-chave para assegurar a viabilidade de todo o processo. Mas, infelizmente, compreendemos que a maioria dos Estados brasileiros não dispõe do mesmo privilégio.

Como o isolamento de *S aureus* resistentes à vancomicina é motivo de grande preocupação internacional, todas as cepas de *Staphylococcus aureus* suspeitas de apresentarem este fenômeno deverão ser enviadas para laboratórios de referência para que os resultados sejam confirmados. A Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP coloca-se à disposição para realizar a confirmação da possível presença destas bactérias, caso seja necessário.

Em adição, as comissões de controle de infecções hospitalares do hospital e a Secretaria de Saúde de cada Estado deverão ser notificadas o mais breve possível, para que medidas rigorosas visando ao controle da disseminação destas cepas sejam implantadas. ■