

Luciana Tavares de Oliveira

***Enterococcus* resistente à vancomicina: Panorama de isolamento
em Hospital Universitário no período de 2006 a 2010.**

Belo Horizonte
2011

Luciana Tavares de Oliveira

***Enterococcus* resistente à vancomicina: Panorama de isolamento
em Hospital Universitário no período de 2006 a 2010.**

Trabalho apresentado ao Curso de Especialização em Vigilância e Controle das Infecções do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista.

Orientador: Wanessa Trindade Clemente

Co-orientador: Lucienne França Reis Paiva

Belo Horizonte
2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM VIGILÂNCIA E CONTROLE DAS INFECÇÕES

Prof. Clélio Campolina Diniz
Reitor

Prof. Ricardo Santiago Gomez
Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro
Diretor do Hospital das Clínicas

Profa. Andréa Maria Silveira
Diretora de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas da UFMG

COMISSÃO DE COORDENAÇÃO DIDÁTICA DO CURSO

Coordenadora: Profa. Maria Aparecida Martins

Subcoordenadora: Profa. Edna Maria Rezende

Membros: Profa. Adriana Cristina de Oliveira Iquiapaza

Profa. Wanessa Trindade Clemente

Representantes discentes: Andreia Maria Martins Melo

Guimar Portugal de Macedo

BELO HORIZONTE

2011

DEDICATÓRIA

Pai, você partiu dias antes do início desta jornada, deixando um imenso vazio. Você que sempre foi o meu maior incentivador, não está mais entre nós para comemorar. Se agora conquisto mais uma vitória, é porque um dia esteve ao meu lado e me ensinou a seguir pelo bom caminho. A saudade é muito forte, mas a lembrança de sua voz amiga, de seu sorriso, de seu abraço, realimenta minha força de olhar para cima e seguir em frente. Sei que estará sempre ao meu lado e, neste momento, sinto seu peito pleno de orgulho e seus olhos banhados de emoção. Sinto sua presença, ouço seus aplausos. Você sempre será meu eterno exemplo de vida.

AGRADECIMENTOS

Esta não foi uma caminhada breve, mas uma travessia que parecia sem fim, principalmente pelas intercorrências pessoais que me atropelavam a todo momento. Esses percalços, ao invés de me deterem, impulsionaram-me com mais força.

Aos meus pais Floriano (*in memoriam*) e Íris por me ensinarem os princípios éticos e morais para formação do alicerce da minha história.

À Beatriz, minha querida filha, fonte de toda força e vontade que carrego comigo ao despertar de cada manhã. Ao meu marido Evandro, por todo apoio, amor, compreensão e pela companhia ao longo da trajetória que me levou à concretização deste sonho.

À minha orientadora, Dra. Wanessa Trindade Clemente, pela oportunidade oferecida e por acreditar que eu poderia chegar ao fim. Obrigado pela força, pelas incontáveis correções e pela oportunidade de enriquecer meus conhecimentos com suas valiosas argumentações e sugestões.

À querida amiga e co-orientadora Lucienne França Reis Paiva, a primeira a me incentivar a fazer esta especialização, pela competência na orientação deste trabalho e por me transmitir um pouco da sua enorme sabedoria com paciência e lucidez. Lu, sou eternamente grata a você por ter me ajudado a realizar o sonho de trabalhar na Microbiologia do Hospital das Clínicas.

Ao colega Dr. Paulo Henrique Orlandi Mourão, pela valiosa ajuda na análise crítica dos resultados, busca de literatura, construção dos gráficos e nas excelentes sugestões.

Aos colegas da microbiologia pela torcida e apoio, especialmente à Denise que segurou as pontas nas minhas ausências durante o curso. À equipe da CCIH do HC pelo cordial atendimento e apoio.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 JUSTIFICATIVA	2
3 REVISÃO DA LITERATURA	
3.1 Resistência bacteriana	
3.1.1 Histórico.....	3
3.1.2 Mecanismos de resistência bacteriana	4
3.2 Epidemiologia	
3.2.1 VRE no mundo e no Brasil.....	8
3.2.2 Fatores de risco.....	9
3.2.3 Principais sítios de infecção.....	10
3.3 Microbiologia	
3.3.1 Gênero <i>Enterococcus</i>	11
3.3.2 Diagnóstico laboratorial.....	12
3.3.3 Susceptibilidade do VRE a outros antimicrobianos.....	12
3.4 Transmissão	14
3.5 Tratamento	15
3.6 Medidas de controle	16
4 OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICOS	20
5 MÉTODO	21
5.1 Área de atuação	21
5.2 Desenvolvimento	21
5.2.1 Diagnóstico laboratorial das amostras	21
5.2.1.1 Macroscopia e microscopia.....	22
5.2.1.2 Identificação bioquímica.....	22
5.2.1.3 Teste de susceptibilidade.....	23

5.2.1.4 Teste de <i>screening</i> para vancomicina.....	23
5.2.1.5 Teste de sensibilidade por microdiluição: <i>Etest</i>	23
5.3 Critério de inclusão.....	23
5.4 Critério de exclusão.....	24
5.5 Análise estatística.....	24
5.6 Aspectos éticos.....	24
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
7 CONCLUSÕES	34
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
ANEXO	41

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Evolução anual de isolamentos de VRE e VSE no Hospital das Clínicas-UFMG no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.....24
- Figura 2: Frequência de isolamento de VRE em amostras clínicas no Hospital das Clínicas -UFMG no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.....25
- Figura 3: Proporção entre as duas espécies de *Enterococcus* VRE e VSE, isoladas no Hospital das Clínicas -UFMG, no período estudado.....26
- Figura 4: Proporção entre as espécies de VRE, do Hospital das Clínicas -UFMG, no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.....27
- Figura 5: Distribuição do VRE nas amostras clínicas no Hospital das Clínicas -UFMG, no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.....28
- Figura 6: Resistência aos antimicrobianos das cepas VRE e VSE de *E. faecium*, no Hospital das Clínicas -UFMG, no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.....30
- Figura 7: Resistência à gentamicina das cepas VRE e VSE de *E. faecalis*, no Hospital das Clínicas -UFMG, no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.....31

LISTA DE QUADROS E TABELAS

- Quadro 1: Resistência dos Enterococos aos agentes antimicrobianos.....5
- Quadro 2: Principais fenótipos de resistência encontrados nos VRE.....7
- Quadro 3: Identificação das espécies de *Enterococcus*.....21
- Tabela 1: Resistência das cepas de VRE isoladas em amostras clínicas, frente a outros antimicrobianos testados no Hospital das Clínicas -UFMG, no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.....29

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATM - Antimicrobiano
CCIH - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*
CLSI - *Clinical and Laboratory Standards Institute*
DNA - Ácido Desoxirribonucléico
FDA - *Food and Drug Administration* - Centro de Administração de Alimentos e Drogas dos Estados Unidos
HLAR - *High-Level Aminoglycoside Resistance* - Alto Nível de Resistência aos Aminoglicosídeos
IRAS - Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
MIC - Concentração Inibitória Mínima
NaCl - Cloreto de Sódio
NHSN - *National Healthcare Safety Network*
PBPs - *Penicillin-Binding Proteins* - Proteínas ligadoras de Penicilinas
PCR - *Polymerase Chain Reaction* - Reação em Cadeia da polimerase
PYR - *Pirrolidonil-beta-naftilamida*
SHEA - *Society for Healthcare Epidemiology of America*
UTI - Unidade de Terapia Intensiva
VRE - *Enterococcus* resistente à vancomicina
VRE-EF - *E. faecalis* resistente à vancomicina
VRE-EFM - *E. faecium* resistente à vancomicina
VSE - *Enterococcus* sensíveis à vancomicina

RESUMO

INTRODUÇÃO: Nas últimas décadas foi crescente o surgimento de cepas de bactérias resistentes a múltiplas drogas. Entre elas, o *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE) tornou-se um patógeno de grande importância epidemiológica devido à dificuldade de sua erradicação. O grande desafio está associado a uma série de fatores como a facilidade de sobrevivência no meio ambiente, sua persistência como colonizante no homem por longos períodos, a concomitante resistência aos aminoglicosídeos, além da possibilidade de transferência de resistência para outras espécies e gêneros de bactérias. **OBJETIVOS:** Analisar os resultados de exames laboratoriais para determinar a evolução da frequência de isolamento de VRE na instituição, definir a proporção entre as espécies de *Enterococcus*, a frequência de VRE nos diferentes sítios e analisar o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos. **MÉTODO:** Estudo descritivo, retrospectivo e de abordagem quantitativa em hospital universitário no período de 2006 a 2010. Os gráficos e tabelas foram baseados em resultados de exames microbiológicos migrados para o banco de dados da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). **RESULTADOS:** Dos 2.433 *Enterococcus* isolados no período, foram incluídos no estudo 2.097 das espécies *E. faecalis* e *E. faecium* com 99 amostras apresentando resistência à vancomicina, sendo 48 provenientes de swabs de vigilância epidemiológica e 51 de amostras clínicas. A taxa de frequência média de VRE isolados em amostras clínicas, foi de 4,4 % no período estudado. A análise anual mostrou um aumento significativo da frequência de isolamentos de VRE, de 1,1 % em 2008 para 10,8% em 2009, ano em que ocorreu um surto. A proporção percentual de isolamento entre as espécies de VRE foi de 50,5% para *E. faecium* e 49,5% para *E. faecalis*. O VRE apresentou maior taxa de incidência em amostras de secreção (43%) e urina (41%), seguido de hemoculturas (16%). O *E. faecium* VRE apresentou taxas de 70,8% de resistência à estreptomicina e 92,3% à ampicilina, bem mais altas que as do *Enterococcus* sensível à vancomicina (VSE) que foram de 39,8% e 37,6%, respectivamente. O *E. faecalis* apresentou uma alta taxa de resistência à gentamicina para as cepas VRE (83,3%) quando comparadas às cepas VSE (23,8%). **CONCLUSÃO:** Ao longo do período estudado, observo-se um aumento progressivo no isolamento de VRE, sendo mais significativo entre 2008-2009. Nas cepas VRE houve uma predominância de *E. faecium*. A maior prevalência foi nas amostras de secreções, seguido da urina e depois a hemocultura. As cepas VRE isoladas na instituição apresentaram perfil mais restrito de susceptibilidade aos antimicrobianos que as cepas VSE.

PALAVRAS-CHAVE: *Enterococcus*. *Enterococcus* resistente à vancomicina. Infecção hospitalar. Colonização. Resistência a antimicrobianos.

1 INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares são consideradas um sério problema de saúde pública, acometendo mais de 15% dos pacientes internados (SILVA, 2003). Hoje o termo infecção hospitalar foi substituído pelo termo Infecções Relacionadas à assistência à saúde (IRAS). As IRAS são definidas como condições sistêmicas ou localizadas resultantes de reações adversas à presença de agente(s) infeccioso(s) ou sua(a) toxinas(s) que não estavam presentes ou em período de incubação à admissão do paciente no ambiente assistencial (HORAN, 2008).

A importância da resistência dos micro-organismos aos antimicrobianos (ATM) é expressa na emergência de patógenos cada vez mais resistentes, nas limitações terapêuticas e em sua capacidade de disseminação, tanto no ambiente hospitalar, como na comunidade. A introdução de ATM, que parecia ser a solução para o tratamento das infecções, deparou-se com a capacidade de alteração e adaptabilidade genética dos micro-organismos à pressão seletiva exercida por seu uso abusivo e com a maior atividade migratória da população. Houve então um favorecimento do aparecimento de cepas bacterianas resistentes e sua disseminação em pouco tempo (KUNIN, 1993).

Nas últimas décadas é crescente o surgimento de cepas resistentes a múltiplas drogas. Dentre esses micro-organismos destaca-se o *Enterococcus*.

O *Enterococcus* apresenta resistência intrínseca a uma série de ATM, como aos aminoglicosídeos, a clindamicina, as penicilinas, cefalosporinas e quinolonas. Entende-se por VRE, bactérias do gênero *Enterococcus* que apresentam resistência à vancomicina. A resistência aos glicopeptídeos, incluindo a vancomicina, pode ser induzida ou transferida através de genes de resistência localizados no cromossomo, plasmídeos ou transposons (LOW et al, 2001).

Habitualmente o *Enterococcus* coloniza o trato genital feminino e gastrointestinal do homem e animais (LOW et al, 2001; FURTADO et al, 2005; CUNHA, 2006). O principal reservatório de VRE em pacientes hospitalizados é o trato gastrointestinal, com alta concentração nas fezes, e o homem pode permanecer colonizado por meses a anos (ELIZAGA et al, 2002; BROWN et al, 2005).

A aquisição de *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) está associada a fatores intrínsecos do paciente, como gravidade da doença, o uso de ATM e a submissão a procedimentos cirúrgicos. Já os fatores extrínsecos, que independem das condições biológicas do

paciente, são a contaminação ambiental e a transferência de MO através das mãos dos profissionais de saúde (CETINKAYA *et al*, 2000; MARTINEZ *et al*, 2003; HAYDEN *et al*, 2008).

Após o relato do primeiro caso de *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina (VRSA), a comunidade científica voltou os olhos para a possibilidade da transmissão desta resistência ter sido através do VRE. Esta situação clínica é de extrema gravidade, devido às restritas opções terapêuticas disponíveis frente a uma bactéria de alta virulência. Assim, o VRE passou a representar micro-organismo de vigilância obrigatória (MMWR, 2002).

A presença de pacientes colonizados ou infectados por VRE apresenta implicações econômicas e sociais. Estima-se que o tratamento de uma infecção por VRE seja dez vezes mais caro que uma infecção por um *Enterococcus* sensível à vancomicina (VSE), além de estar associado ao significativo aumento na mortalidade (ANDRADE, 2001; BROWN *et al*, 2005; CUNHA, 2006).

A erradicação deste patógeno nas instituições de saúde é um grande desafio por estar associado a uma série de fatores como a facilidade de sobrevivência no meio ambiente e sua persistência como colonizante no homem, por longos períodos; a baixa adesão dos profissionais de saúde a higienização de mãos e ao uso de luvas; a desinfecção inadequada do ambiente; as dificuldades na identificação de pacientes colonizados; e o uso indiscriminado de ATM (SHEA, 2003).

Apesar da disponibilidade de guias que orientam sobre as medidas de controle e prevenção na emergência de VRE nas unidades de saúde, as taxas de prevalência são crescentes e causam preocupação aos profissionais que atuam em unidades de saúde (SHEA, 2003). O Centro de Controle de Doenças (CDC - *Centers for Disease Control*) recomenda o rastreamento de VRE com a coleta de *swabs* para detecção e isolamento dos pacientes colonizados (SIEGAL, 2006).

2 JUSTIFICATIVA

O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) é um hospital universitário, público que realiza atividades de ensino, pesquisa e assistência, sendo referência no Sistema Municipal e Estadual de Saúde, no atendimento aos pacientes portadores de doenças de média e alta complexidade, estando integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Durante o período do estudo foram descritos três surtos de VRE nesta instituição. O primeiro

surto ocorreu em janeiro de 2006 por *Enterococcus faecium* (*E. faecium*), o segundo em maio de 2008 por *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) e outro em dezembro de 2009, por *E. faecium* novamente.

Devido à alta complexidade da assistência e falha nas medidas de prevenção da disseminação, temos uma tendência ao aumento no isolamento de VRE em vários segmentos da instituição.

Como Microbiologista Hospitalar desde 2004, venho acompanhando juntamente com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), o surgimento e disseminação deste fenótipo na instituição. Ciente da necessidade de se conhecer o contexto local, propusemos esse estudo como tema para a monografia.

O objetivo deste trabalho é descrever e analisar os resultados de exames laboratoriais das amostras de VRE isolados no HC/UFMG no período de janeiro de 2006 a novembro 2010, determinar a evolução da frequência de isolamento, a proporção entre as diferentes espécies, sua topografia e caracterizar o perfil de susceptibilidade aos ATM.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Resistência bacteriana

3.1.1 Histórico

A resistência aos ATM não é uma novidade entre as bactérias. Em 1940, Abraham & Chain descobriram uma enzima produzida pela *Escherichia coli*, capaz de inativar a penicilina. Em 1944 descreveu-se uma enzima similar (penicilinase), que confere resistência ao *S. aureus*. No início da década de 1950 esta resistência cresceu assustadoramente (AZEVEDO, 2005; COUTO, 2009).

Ainda em 1959 foi demonstrada a transferência da resistência aos ATM entre as cepas através de plasmídeos, e desde então já se falava em desenvolvimento de resistência em resposta à introdução de agentes antibacterianos (ROSSI & ANDREAZZI, 2005).

Na constante busca de perpetuação da espécie, os micro-organismos foram desenvolvendo vários mecanismos de resistência, mesmo com a descoberta de várias drogas novas (AZEVEDO, 2005). Nem a descoberta das cefalosporinas de amplo espectro nos anos 1980 e das

fluorquinolonas nos anos 1990, aliviou o medo de surtos por bactérias multirresistentes. Em meados da década de 1990, algumas cepas de várias espécies de bactérias, tornam-se resistentes a todos ATM de uso clínico. Como nesta época poucas novas classes foram descobertas, antigos ATM abandonados devido à toxicidade, foram resgatados para tratamento desses patógenos (RICARDO, 2009).

No gênero *Enterococcus* spp. a resistência à estreptomicina em altos níveis - *High Level Resistance* (HLR) apareceu em 1960, e em 1979 surgiram as cepas HLR à gentamicina. Em 1983 foi descrita a resistência à ampicilina que em 1997 já chegava a 20% no Brasil (SADER *et al*, 2004; TAVARES, 2000). A resistência à vancomicina começa a ser registrada em 1986 na Europa, 1987 nos Estados Unidos e em 1996 chega ao Brasil (DALLA COSTA *et al*, 1998).

3.1.2 Mecanismos de resistência bacteriana

Conceitua-se resistência bacteriana como a capacidade de crescimento de uma bactéria *in vitro* na presença de concentrações em que o ATM alcançará no sangue. Sabe-se que a concentração de ATM pode ser diferente nos diversos tecidos e fluidos, pode-se esperar que o comportamento da droga *in vitro* seja diferente *in vivo* (AZEVEDO, 2005).

A manifestação da resistência bacteriana se dá através da presença de um código específico contido no material genético da bactéria (DNA). Este código pode estar situado no cromossomo da bactéria ou ser extracromossômico (Ex.: plasmídeo). Existem também pequenos segmentos de DNA não replicativos, os transposons, que são responsáveis pela transferência de genes de resistência do cromossomo para os plasmídeos e vice-versa (AZEVEDO, 2005).

A transferência de resistência ocorre de forma vertical (por divisão celular) ou horizontal (de uma bactéria para outra). Os principais mecanismos de transmissão são: transformação, transdução e conjugação. A conjugação é a transferência de plasmídeos contendo genes de resistência entre bactérias, através de contato físico entre elas. Esta transferência pode ocorrer entre espécies e gêneros diferentes, sendo uma das principais formas de disseminação de resistência a nível hospitalar (MARTINS *et al*, 2001).

A aquisição dos genes de resistência permite aos micro-organismos vários caminhos para o desenvolvimento de resistência aos ATM, e os meios mais comuns são as alterações no sítio de ligação destes nas bactérias (resultando na diminuição da afinidade da droga com a célula

bacteriana); a inativação ou a destruição enzimática das drogas (em que as β -lactamases são os exemplos mais comuns dessas enzimas); a diminuição da permeabilidade da membrana do micro-organismo à droga; a retirada da droga do meio intracelular pela produção de proteínas localizadas na membrana do micro-organismo; e as alterações no sistema metabólico (ROSSI & ANDREAZZI, 2005).

A resistência bacteriana aos ATM pode ser classificada como intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca é uma característica natural de determinadas espécies (LOW *et al*, 2001). A resistência adquirida pode ocorrer por diferentes mecanismos genéticos, como as mutações cromossômicas ou transferência de DNA, e, entre as mais importantes destacam-se a plasmidial, ou através de transposons, com grande capacidade de transferência dentro da célula ou entre células (ROSSI & ANDREAZZI, 2005).

O Quadro 1 apresenta os agentes antimicrobianos habitualmente usados no tratamento das infecções por *Enterococcus* e a forma de resistência desenvolvida por eles.

Quadro 1: Resistência de *Enterococcus* aos agentes antimicrobianos.

Resistência Intrínseca	Resistência Adquirida
-Aminoglicosídeos - baixo nível de resistência	-Aminoglicosídeos - alto nível de resistência, plasmídeo e transposons
-Aztreonam	-Cloranfenicol - atividade acetiltransferase transmissível
-Cefalosporinas - afinidade diminuída por <i>Penicillin-binding proteins</i> (PBP)	-Tetraciclina
- proteínas fixadoras de penicilina	-Eritromicina
-Clindamicina - baixo nível de resistência	-Quinolonas - plasmídeo
-Penicilina - resistência relativa	-Penicilinas (sem β -lactamases) alteração nas PBPs
-Penicilinas semi-sintéticas	-Penicilina (com β -lactamase) transposons, plasmídeos
-Sulfametoxazol-trimetoprim resistência <i>in vitro</i>	-Lincomisinas - alto nível de resistência; plasmídeos e transposons
	-Macrolídeos - transposons, plasmídeos
	-Vancomicina - plasmídeo ou cromossomo

Fonte: RICE, 2001.

Na resistência aos glicopeptídeos o mecanismo bioquímico consiste em modificações na estrutura da parede celular, o que envolve vários determinantes gênicos encontrados em transposons. Nos enterococos com elevada resistência aos glicopeptídeos (vancomicina), observa-se a utilização de precursores do peptidoglicano alterados, codificados geneticamente, de tal modo que são produzidos novos precursores com terminação em D-alanil-D-lactato em lugar de D-alanil-D-alanina. Dessa maneira, esses precursores modificados não são reconhecidos pela vancomicina e outros glicopeptídeos (TAVARES, 2000).

Com base no perfil de sensibilidade antimicrobiana e na transferência de resistência à vancomicina e teicoplanina, os *Enterococcus* podem ser classificados em diferentes fenótipos de resistência (COURVALIN, 2006).

Atualmente, estão descritos sete fenótipos envolvidos na geração da resistência aos glicopeptídeos (Van A, B, C1, C2, C3, D, E) (ROSSI & ANDREAZZI, 2005). Porém, os fenótipos VanA e VanB são os mais importantes devido à possibilidade de transferência genética por conjugação que pode ocorrer via plasmídeo e transposons (WOODFORD *et al.*, 1998).

A detecção fenotípica da resistência dos enterococos aos glicopeptídeos é realizada, rotineiramente, através do teste de susceptibilidade aos ATM, com a dosagem da concentração inibitória mínima (CIM), o qual permite detectar amostras com variados níveis de resistência.

Enterococos com fenótipo VanA apresentam resistência adquirida para alta concentração de vancomicina e de teicoplanina, com valores de CIM ≥ 64 $\mu\text{g/mL}$ e ≥ 16 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Enterococos com fenótipo VanB apresentam resistência adquirida para concentração variável de resistência à vancomicina (CIM ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$) e suscetibilidade à teicoplanina. Os genes VanA e VanB são induzíveis e podem ser transferidos para cepas de *Enterococcus* suscetíveis e outras bactérias Gram-positivas, como o *S. aureus*. Cepas com o fenótipo VanC apresentam resistência à baixa concentração de vancomicina (CIM 2 a 32 $\mu\text{g/mL}$) e suscetibilidade à teicoplanina, esta propriedade é intrínseca e intransferível para duas espécies: *E. gallinarum* e *E. casseliflavus*, representados por dois genes VanC-1 e VanC-2/3, respectivamente. Bactérias com o fenótipo VanD apresentam resistência moderada e constitutiva para vancomicina (CIM 64 a 128 $\mu\text{g/mL}$) e teicoplanina (CIM 4 a 8 $\mu\text{g/mL}$). O fenótipo VanE, com expressão ainda em estudo, apresenta resistência para baixa concentração de vancomicina (CIM =16 $\mu\text{g/mL}$) e suscetibilidade à teicoplanina (CIM = 0,5 a 1 $\mu\text{g/mL}$) (PATEL, 2003; LOW *et al.*, 2001; CAMARGO *et al.*, 2004; ROSSI & ANDREAZZI, 2005).

Estão dispostos, no Quadro 2, os principais fenótipos de resistência encontrados em VRE.

Quadro 2: Principais fenótipos de resistência encontrados nos VRE.

Fenótipo	Gene	Expressão	Vancomicina MIC (µg/mL)	Teicoplanina MIC (µg/mL)	Espécies Envolvidas
VanA	vanA	Induzível e Transferível	≥ 64 Resistente	≥ 16 Resistente	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. avium</i>
VanB	vanB	Induzível e transferível	≥ 4 (16 a 24) Resistente	0,5 a 1 Sensível	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>
VanC1	vanC1	Constitutiva e não transferível	2 a 32 Resistente	0,5 a 1 Sensível	<i>E. gallinarum</i>
VanC2	vanC2	Constitutiva e não transferível	4 a 16 Resistente	0,5 a 1 Sensível	<i>E. casseliflavus</i>
VanC3	vanC3	Constitutiva e não transferível	4 a 16 Resistente	0,5 a 1 Sensível	<i>E. gallinarum</i>
VanD	vanD	Em estudo	64 a 128 Resistente	4 a 8 Resistente	<i>E. faecium</i>
VanE	vanE	Em estudo	16 Resistente	0,5 a 1 Sensível	<i>E. faecalis</i>

Fonte: (ROSSI & ANDREAZZI, 2005).

3.2 Epidemiologia

3.2.1 VRE no mundo e no Brasil

No continente europeu a *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS), estuda a prevalência dos tipos de resistência bacteriana. De acordo com esse estudo, países como Irlanda, Alemanha e Grécia tiveram aumento das taxas de VRE ao longo dos anos. Já nos Países Nórdicos e na Holanda, sua prevalência ainda é baixa. Recentemente, na Áustria, Portugal e Itália observou-se uma tendência à diminuição do VRE (WERNER *et al*, 2008). Estudo realizado na Grécia, em 2006, demonstrou 30,5% de colonização por VRE em pacientes de um hospital universitário (METALLIDIS *et al*, 2006).

No final da década de 1980, cepas de VRE começaram a ser identificadas na América do Sul. Em 1988, a Colômbia passou por um surto em um hospital universitário (OSPINA *et al*, 1999). No Chile a taxa de colonização por VRE aumentou de 4,3 % em 2002, para 21,3 % em 2008 (BRAUN *et al*, 2009). Em estudo prospectivo multicêntrico, realizado em 32 hospitais de quatro países da América do Sul, no período de 2006 a 2008, foram isolados 723 amostras de *Enterococcus*. Destas, 47(6%) apresentaram resistência à vancomicina. Das 111 cepas de *E.faecium* isolados, 35(31%) eram VRE (PANESSO *et al*, 2010).

Em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) de hospitais norte-americanos, a resistência à vancomicina cresceu de 0,4% em 1989 para 25% em 1997 (CDC,MMWR 1998).

No Brasil o primeiro caso de VRE ocorreu em Curitiba, em 1996 (DALLA COSTA *et al*, 1998). Logo depois foi relatado em São Paulo, em 1997, e já em 1998 ocorre o primeiro surto de VRE neste estado (ZANELLA, 2001). Em outro estudo, também em São Paulo, a frequência de VRE aumentou de 9,5% para 15,8% de 2000 a 2002 em hospital terciário de ensino (FURTADO *et al*, 2005).

Entre as amostras analisadas pelo programa *Antimicrobial Resistance Surveillance Programm* (SENTRY), provenientes de hospitais brasileiros, observou-se um aumento de *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina (VRE-EF) de 4,4% em 2005 para 12,2% em 2008. Das 101 cepas de *E. faecium*, 65,7% eram resistentes à vancomicina (VRE-EFM) (GALES *et al*, 2009).

Em Minas Gerais, estudo publicado em 1997, encontrou 3,3% de *Enterococcus* com resistência intermediária a vancomicina, no Hospital Universitário de Uberlândia (RIBAS & GONTIJO, 2001). Outro estudo, desenvolvido em hospital público estadual situado em Belo Horizonte, encontrou-se uma taxa de infecção por VRE de 16,3%. Observou-se um aumento exponencial de isolamentos de VRE passando de 17 casos em 2005 para 57 casos em 2006 (OLIVEIRA & BETTCHER, 2010). Ainda em Minas Gerais, estudo analisando 324 amostras de *Enterococcus*, a incidência de *E.faecium* por 1.000 pacientes internados aumentou significativamente de 0,3 em 2006 para 2,3 em 2009. A taxa de VRE também aumentou de 2,5% (2006) para 15,5% (2009) (CONCEIÇÃO *et al*, 2011).

3.2.2 Fatores de risco para aquisição de VRE

O uso de ATM é apontado na literatura como um fator importante para o aparecimento de VRE nas unidades de saúde. A exposição prolongada aos ATM exerce uma pressão seletiva favorecendo a seleção de bactérias resistentes, a capacidade de aquisição e transferência de genes de resistência. O longo tempo em que os pacientes podem permanecer colonizados favorece a disseminação intra e inter-hospitalar de VRE (SACRAMENTO, 2010).

No Chile, um estudo realizado entre 2003 e 2008, apontou que tempo de hospitalização superior a 10 dias, foi fator significativo associado ao risco para colonização por VRE (BRAUN, 2009). Em outro estudo no mesmo país, 54,1% dos pacientes com VRE passaram por cirurgia prévia, 39,1% tinham doença maligna, 87 % já tinham recebido terapia com mais de dois ATM e 60,9% já haviam passado por internação em UTI (FICA *et al*, 2007). Resultados semelhantes foram encontrados por OSPINA *et al*, em 2003, no Chile.

Na Grécia, um estudo apontou o tempo prolongado de internação, presença de doenças malignas e uso prévio de ATM como fatores de risco para colonização por VRE (METALLIDIS *et al*, 2006).

No Brasil, estudo recentemente realizado em hospital público estadual situado em Belo Horizonte, com 122 pacientes portadores de VRE, demonstrou que 77,9% (95) dos pacientes apresentavam ferida aberta, 95,9% (117) usaram droga para reduzir acidez gástrica, 97,0% (119) tiveram procedimentos invasivos e em 65,6% (80) deles houve realização prévia de cirurgias. Nos pacientes estudados, os cinco antimicrobianos com maior frequência de utilização foram vancomicina 62,3% (76) com tempo médio de 19 dias, cefalosporinas de quarta geração 50,8%

(62) com tempo médio de 11,3 dias, cefalosporinas de terceira geração 45,9% (56), quinolonas 40,2% (49) com mesmo tempo médio de dez dias e carbapenêmicos em 32,8% (40) com tempo médio de 14,5 dias (BETTCHER, 2008).

3.2.3 Principais sítios de infecção

De acordo com a literatura, a maioria dos estudos indica a urina, como a principal fonte para o isolamento de enterococos, seguido pelo sangue.

Entre os pacientes avaliados por infecção por VRE pelo programa SENTRY (2007), provenientes dos Estados Unidos (EUA) e Europa, 36,7% foram isolados a partir do trato urinário e 28% da corrente sanguínea (DESHPANDE *et al*, 2007).

A análise de amostras pelo programa SENTRY, provenientes de hospitais brasileiros no período de 2005 a 2008, encontrou 3.907 MO Gram positivos causando infecções da corrente sanguínea. Destes, os enterococos foram isolados em 754 amostras representando 5% dos casos. Em infecções de pele e tecidos moles os enterococos foram responsáveis por 4,5% das 605 amostras analisadas (GALES *et al*, 2009).

Em um estudo realizado por HÖRNER *et al*. (2005), em amostras de um hospital universitário de Santa Maria, no Rio Grande do Sul, observou-se que de 233 cepas de enterococos, 77 (33%) eram isoladas de urina, 18 (8%) de hemocultura e 138 (59%) de secreções.

Em São Paulo, em um trabalho desenvolvido por FURTADO *et al* (2005), os dois sítios preferenciais para isolamento de VRE foram também urina (36,6%) e corrente sanguínea (20,8%) seguida pela ferida cirúrgica (7,9%) e ponta de cateter (7,9%). Outro estudo, ainda em São Paulo, utilizando 239 cepas de VRE, demonstrou-se que 107 (45%) cepas foram isoladas de urina, 81 (34%) de sangue e 51 (21%) de líquidos cavitários (SACRAMENTO, 2010).

Em Minas Gerais, recente estudo desenvolvido no período de 2005 a 2007, observou que o sítio mais freqüente de isolamento de VRE foi o trato urinário (72,8%), seguido da infecção da corrente sanguínea (9,9%), infecção de partes moles (9,0%), trato respiratório (4,5%) e infecção cirúrgica (4,5%) (OLIVEIRA & BETTCHER, 2010).

A topografia de isolamento é baseada em resultados laboratoriais e reflete a política de rastreamento de cada instituição. Assim, estudos retrospectivos descritivos e observacionais devem ser analisados com cautela.

3.3 Microbiologia

3.3.1 Gênero *Enterococcus*

Enterococcus são micro-organismos constituintes da microbiota do trato gastrointestinal e geniturinário de seres humanos e podem ser encontrados na água, no solo e nos alimentos. Em 1984, deixaram de pertencer ao gênero *Streptococcus* e se reclassificaram em um novo gênero: *Enterococcus*. Atualmente contém 38 espécies, sendo os de maior frequência e importância clínica o *E. faecalis* e *E. faecium*. As espécies *E. gallinarum* e *E. casseliflavus* que também colonizam trato intestinal humano, apresentam resistência intrínseca à vancomicina. Portanto torna-se necessária a correta identificação das espécies no laboratório (MURRAY *et al*, 2009).

O enterococo é um coco Gram-positivo que, geralmente, se dispõe aos pares e em cadeias curtas. São bactérias anaeróbicas facultativas, não formadoras de esporos, e a maioria cresce entre 10 a 45° C, com melhor crescimento a 35° C. Todas as linhagens crescem em caldo, contendo 6,5% de cloreto de sódio (NaCl) e hidrolisam esculina na presença de 40% de sais biliares (ágar bile-esculina). Quase todos os enterococos hidrolisam a L-pirrolidoni-beta-naftilamida (PYR), com exceção de *E. cecorum*, *E. columbae* e *E. saccharolyticus*. Embora não possuam enzimas citocrômicas, podem apresentar catalase positiva devido à produção de pseudocatalase (FACKLAN *et al*, 1999; MURRAY *et al*, 2009).

São tolerantes a grandes variações de temperatura (10 a 45° C) e sobrevivem em ambientes com várias condições adversas. Na maioria das vezes colonizam os hospedeiros sem causar doença. Quando este comensalismo é rompido, os enterococos, considerados oportunistas, podem desenvolver um processo infeccioso devido à baixa imunidade de alguns pacientes (EATON & GASSON, 2001).

Diversos fatores codificados por elementos genéticos móveis (plasmídeos e transposons), contribuem para a severidade da infecção enterocócica (GILMORE *et al*, 2002).

Este patógeno vem emergindo nos dias atuais por apresentarem resistência intrínseca a vários ATM muito utilizados como cefalosporinas, aminoglicosídeos, clindamicina, oxacilina, aztreonam e sulfas. Esta exposição apresenta um risco de colonização e infecção por *Enterococcus* (ROSSI & ANDREAZZI, 2005).

3.3.2 Diagnóstico laboratorial

Para o reconhecimento do VRE tanto em amostras clínicas (urina, sangue e secreções), quanto em estudos de vigilância epidemiológica (*swabs* de vigilância), utiliza-se técnicas microbiológicas e moleculares.

Para o diagnóstico microbiológico realiza-se o plantio em meios de cultura, isolamento das cepas, identificação bioquímica do gênero e espécie, teste de *screening* para estudo da susceptibilidade a vancomicina, teste de susceptibilidade aos ATM padronizados e confirmação da resistência a vancomicina por *Etest*.

O diagnóstico laboratorial através de técnicas moleculares representa outra forma importante de elucidação dos mecanismos de resistência e disseminação de bactérias resistentes no ambiente hospitalar e na comunidade. Os sistemas de detecção baseados nos ácidos nucleicos oferecem métodos rápidos e sensíveis para detectar a presença dos genes de resistência (REMONATTO *et al*, 2005). Em surtos hospitalares estas técnicas identificam a mesma espécie bacteriana (clones idênticos) em infecções de pacientes diferentes, ou fazem caracterização mais detalhada de cepas resistentes, apresentando, portanto finalidade epidemiológica. As principais técnicas são análise de plasmídeos, perfil de restrição enzimática de DNA cromossômico (PREC), eletroforese em campo elétrico variável (ECEV), a eletroforese de pulsos alternados (*Pulsed-Field Gel Electrophoresis* - PFGE) e amplificação em cadeia da polimerase (*polimerase chain reaction*, PCR), que podem ser realizadas empregando-se iniciadores de seqüências aleatórias (PCR-RAPD, ou AP-PCR), dentre outras variações (PAIVA & COLLARES, 2005).

3.3.3 Avaliação da susceptibilidade de VRE à outros antimicrobianos

O principal problema do VRE é a concomitante resistência aos aminoglicosídeos. A importância da identificação de cepas resistentes aos elevados níveis de aminoglicosídeos, principalmente gentamicina e estreptomicina, está concentrada principalmente na limitação em alcançar resultados de sinergismo na associação com ATM que agem na parede celular (β -lactâmicos e glicopeptídeos). Na falta deste efeito sinérgico, não ocorrerá ação bactericida dificultando muito o combate de infecções graves como endocardite e bacteriemia (SHEPARD *et al*, 2002).

Em trabalho apresentado por SARAIVA *et al* (1997), que avaliaram a sensibilidade aos ATM de 87 amostras clínicas de VRE, encontrou-se predominância de *E. faecalis* (76) com 100% de sensibilidade à ampicilina e 82,0% à penicilina. Enquanto o *E. faecium* apresentou alto grau de resistência aos β -lactâmicos, e apenas 1,0% foi sensível à ampicilina.

Estudo realizado em São Paulo, entre 1999 e 2008, as cepas de *E. faecalis* mostraram-se mais resistentes à gentamicina e tetraciclina do que *E. faecium*, apresentando resistência de 97% e 92% e *E. faecium* de 22% e 13%, respectivamente. Em contra partida, *E. faecium* apresentou 85% de resistência à estreptomicina e 100% a ampicilina, enquanto o *E. faecalis* apresentou um menor percentual de resistência para estas drogas com 28% e 9%, respectivamente. As drogas linezolida e quinupristina / dalfopristina foram introduzidas na rotina terapêutica a partir de 2002. A linezolida teve uma eficácia de 99% entre as cepas de VRE estudadas. Já a droga quinupristina / dalfopristina apresentou resultados de 100% das cepas de *E. faecalis* resistentes enquanto somente 25% das cepas de *E. faecium* apresentaram resistência (SACRAMENTO, 2010).

Em estudo realizado em um hospital de Minas Gerais, em 2008, das cepas de *E. faecalis* testadas, 93,0% foram sensíveis à ampicilina; 93,0% sensíveis à ampicilina-sulbactam, 87,0% sensíveis à penicilina, 32,0% sensíveis à gentamicina. A taxa de sensibilidade a ciprofloxacina e a levofloxacina (quinolonas) foram 16,0% e 13,0%, respectivamente. Quanto às cepas de *E. faecium*, apenas 10,0% foram sensíveis à ampicilina, 6% sensíveis à ampicilina-sulbactam. E ao contrário do *E. faecalis*, 87% foram sensíveis à penicilina, 69% à gentamicina. A teicoplanina foi testada em 44 cepas de *E. faecalis* e 26 de *E. faecium*, e os índices de sensibilidade dessas cepas a esse ATM foram de 16,0% e 12,0%, respectivamente. Esse perfil de sensibilidade caracteriza um predomínio do fenótipo VanA. Devido à capacidade de transferência do gene *vanA* a *Enterococcus* sensível à vancomicina (VSE), e mesmo a outros MO, esse fenótipo é de grande importância clínica. Nesse estudo, independente da espécie, todas as cepas de *Enterococcus* foram 100,0% sensíveis à linezolida (BETTCHER, 2008).

No padrão de sensibilidade de *Enterococcus* isolados nos Estados Unidos, há um número expressivo e crescente de *E. faecium* com mais de 95% de resistência à ampicilina (RICE, 2001).

3.4 Transmissão

A transmissão de VRE pode ocorrer pelo contato direto com os pacientes colonizados e/ou infectados, por meio do contato indireto com as mãos e roupas dos profissionais de saúde ou por equipamentos hospitalares contaminados, tais como, estetoscópios, torniquetes e termômetros. As superfícies de móveis, chão e maçanetas também podem conter VRE e podem ser responsáveis pela sua transmissão, principalmente devido à capacidade desta bactéria de sobreviver em superfície seca por dias a meses (SHEA, 2003).

Em estudo analisando culturas de ambiente e de pacientes em UTI, encontrou-se um risco elevado para aquisição de VRE em quartos ocupados uma semana antes por indivíduo colonizado. Mesmo após a limpeza, o VRE pode persistir no ambiente, principalmente por causa de remoção incompleta (DRESS *et al*, 2008; MARTINEZ *et al*, 2003). Em outro estudo, observou-se que o aumento do tempo de limpeza foi associado com o decréscimo de VRE em culturas ambientais (HAYDEN *et al*, 2006). Observou-se a correlação entre a proporção de culturas positivas (em pacientes ou ambiente) e as mãos dos profissionais com ou sem luvas (HAYDEN *et al*, 2008).

Outro fator importante na dinâmica da transmissão do VRE é a duração da colonização. Um estudo americano apresentou uma média de 125 dias, entre o primeiro resultado de *swab* positivo até a negatificação do mesmo (BYERS *et al*, 2002).

A maior preocupação, quanto ao VRE, é com a possibilidade de transferência de resistência. A transferência *in vitro* dos genes de resistência *vanA* de enterococos para o *S. aureus* ou para outros micro-organismos Gram positivos foi demonstrada através de técnicas utilizando plasmídeos de conjugação (COURVALIN,1993). Em maio de 2002, houve o primeiro relato desta transmissão *in vivo*, quando foi descrito o primeiro caso de *S.aureus* com resistência completa a vancomicina (VRSA). Culturas de espécimes clínicos do paciente demonstraram a presença concomitante de VRE e VRSA, e a análise do VRSA identificou a presença do gene *vanA* sugerindo, portanto, a transmissão cruzada (MMWR ,2002).

3.5 Tratamento

A escolha do tratamento e a definição entre uma colonização ou infecção nos pacientes são dificuldades encontradas pelo clínico frente a estes patógenos oportunistas.

A definição da terapia antimicrobiana é de crucial importância nas endocardites, meningites e bacteriemia causada por VRE, embora seja importante o desenvolvimento de novas terapias para diminuir ou conter a colonização do trato gastrointestinal que representa o principal reservatório e transmissão de VRE (ZIRAKZADEH & PATEL, 2006). Dentre as drogas recomendadas para o tratamento de infecções por VRE temos a quinupristina-dalfopristina, linezolida, tigeciclina e a daptomicina.

A quinupristina-dalfopristina foi à primeira combinação antimicrobiana aprovada, mas o seu uso foi abandonado devido ao estreito espectro, altos índices de efeitos colaterais e pelo fato de sua atividade ser limitada à espécie *E. faecium*, sendo inativa contra o *E. faecalis* (ROSSI & ANDREAZZI, 2006).

Outro fármaco, a linezolida tornou-se disponível comercialmente em 2000 e foi a primeira de uma nova classe de agentes antimicrobianos denominada de oxazolidona. Pode ser administrado por via oral ou intravenosa e, ao contrário da quinupristina-dalfopristina, tem atividade contra as duas espécies *E. faecium* e *E. faecalis*, além de *E. casseliflavus* e *E. gallinarum*. Seu mecanismo de ação é a inibição da síntese de proteínas ribossomais, mas em um local diferente de ação de outros agentes que alvejam o ribossomo, como por exemplo: cloranfenicol, macrolídeos, lincosamidas, estreptograminas, aminoglicosídeos, tetraciclina. Conseqüentemente, os mecanismos existentes de resistência a estes agentes não conferem resistência cruzada a linezolida. Apesar de sua atividade ser bacteriostática apresenta bons resultados no tratamento da pneumonia hospitalar (ZIRAKZADEH & PATEL, 2006).

A tigeciclina, única representante do grupo das gliciliclinas, inibe a tradução protéica, ligando-se à subunidade ribossômica 30 s bloqueando a entrada de moléculas aminoacil RNAt no sítio do ribossoma. Não apresenta resistência cruzada com fluorquinolonas, aminoglicosídeos ou tetraciclinas. Atinge altas concentrações na bexiga, pulmão, cólon, baço e rim. Foi aprovada pelo FDA em 2005 para tratamentos de infecções complicadas de pele, tecidos moles e esta sendo avaliada para uso em infecções intra-abdominais e pulmonares (SADER, 2005).

A daptomicina é um lipopeptídeo que se liga à membrana celular bacteriana despolarizando-a e inibindo a síntese de proteínas, DNA e RNA com extravasamento de

conteúdo citoplasmático e morte bacteriana. Como seu mecanismo de ação é distinto do mecanismo da vancomicina e teicoplanina, não tem sido detectada resistência cruzada com esses antibióticos ou com outros como linezolida e quinupristina-dalfopristina. Apresenta potente atividade bactericida que é uma excelente característica para tratamento de endocardite e sepse. Foi aprovada pelo FDA, em 2003, para tratamento de infecções de pele e tecidos moles e esta sendo avaliada para uso em endocardite bacteriana, não estando ainda disponível no Brasil (SADER, 2005; CARPENTER & CHAMBERS, 2004).

Entre as amostras analisadas pelo programa SENTRY, provenientes de hospitais brasileiros entre 2005 e 2008, observou-se um grande percentual de sensibilidade *in vitro* da Linezolida e da Daptomicina. Para os VRE-EF testados este percentual foi de 100% para as duas drogas e para os VRE-EFM foi de 98,5% para a Linezolida e 100% para a Daptomicina (GALES *et al.*, 2009).

3.6 Medidas de controle

Há muito tempo, estratégias de prevenção e controle da transmissão de micro-organismos resistentes vêm sendo discutidas, e medidas são propostas, sejam pelo CDC ou por outras organizações, que disponibilizam guias abordando recomendações para controlar a disseminação desses patógenos em unidades de saúde (CDC-MMWR, 1995; SHEA, 2003; SIEGAL, 2006, SIEGAL, 2007).

É imprescindível a adoção de práticas para impedir a propagação de VRE entre profissionais de saúde e pacientes, e mesmo no ambiente, bem como diminuir a pressão antimicrobiana seletiva para reduzir as taxas de VRE (SHEA, 2003, BROW *et al.*, 2005).

A prevenção e o controle da disseminação de VRE requerem esforços multiprofissionais e informações aos profissionais da área de saúde, tais como orientações sobre repercussão da resistência a vancomicina; detecção precoce e a rápida notificação do VRE pelo Laboratório de Microbiologia aos profissionais da assistência (médicos e enfermeiros e profissionais do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH); adoção de políticas para controlar o uso irracional de ATM; e imediata implementação de precaução-padrão e de contato (higienização das mãos antes e após contato com paciente ou superfícies potencialmente contaminadas, uso de luvas e capotes) (SIEGAL, 2006; SIEGAL, 2007).

Nesse contexto, todos os pacientes com culturas positivas para VRE, infectados ou sem sinais de infecção, devem ser considerados portadores ou colonizados e devem receber atenção especial dos profissionais de saúde. Esse procedimento se faz importante devido ao fato de que esses pacientes colonizados por VRE aumentam a possibilidade de disseminação, tanto no ambiente hospitalar como na comunidade (BETTCHER, 2008).

A literatura salienta que, quando culturas de vigilância são implantadas, o número de casos tende a aumentar. Um guia publicado pelo CDC, em 2006, recomenda a realização de culturas de vigilância com finalidade de conhecimento epidemiológico e prevenção de transmissão. Ainda este guia afirma que, nos hospitais onde se realiza vigilância microbiológica através de *swab* retal em pacientes com alto risco de aquisição de VRE, pode-se encontrar uma proporção de colonizados e infectados de 10:1 (SIEGAL, 2006).

Esse mesmo guia contém recomendações específicas para o manejo e controle de MO resistentes, reforçando os muitos estudos e reportando-se às intervenções importantes no controle do VRE em instituições hospitalares (SIEGAL, 2006).

Em 1995, o CDC publicou as recomendações para prevenção da disseminação da resistência a vancomicina, que são as seguintes:

Estratégia Padrão - Princípios (MMWR, 1995).

1. Eliminar os reservatórios do agente
2. Interromper a transmissão: . Medidas usuais de precauções e isolamento, . Identificação precoce dos pacientes colonizados ou infectados
3. Proteger o hospedeiro susceptível contra a infecção

Estratégia Padrão – Recomendações (MMWR, 1995).

1. Vigilância dos pacientes internados: culturas de <i>swab</i> perianal à admissão e semanalmente.
2. Higienização das mãos antes e após contato com pacientes.
3. Precauções de contato para pacientes colonizados e/ou infectados com VRE.
4. Uso de avental e luvas para o contato direto com pacientes colonizados e/ou infectados com VRE.
5. Avaliação do infectologista para pacientes com febre persistente vascular

Estratégia Ampliada (CDC, 2006).

1. Vigilância dos pacientes internados: culturas de <i>swab</i> perianal à admissão e semanalmente
2. Higienização das mãos antes e após contato com pacientes.
3. Precauções de contato para pacientes colonizados e/ou infectados por VRE
4. Uso de avental e luvas ao entrar no quarto dos pacientes colonizados e/ou infectados por VRE
5. Coortes de pacientes (VRE-positivos, VRE-negativos e VRE-desconhecidos) e da equipe assistencial.
6. Recomendação sistemática para descontinuar vancomicina empírica após 72 horas.
7. Recomendação sistemática para uso de metronidazol oral (e não de vancomicina) para tratamento de colite por <i>Clostridium difficile</i> .
8. Avaliação do infectologista quando há suspeita inicial de infecção, com ênfase especial na redução de todos os agentes antimicrobianos.
9. Diminuir pressão de vancomicina. – Descontinuar vancomicina empírica após 72 horas. – Uso de metronidazol oral para tratamento de colite por <i>Clostridium difficile</i> .
10. Equipe dedicada de profissionais.
11. Monitorização de adesão às estratégias através de estudo observacional.
12. Culturas de vigilância do ambiente dos quartos de pacientes VRE-positivos.
13. Rigor na higienização do ambiente e equipamentos.
14. Adoção de métodos acurados para identificação do patógeno.

Duração das precauções de contato (CDC, 2006):

Pacientes podem permanecer colonizados por longos períodos.
A disseminação do micro-organismo pode ser intermitente, determinando falhas na detecção através de culturas de vigilâncias: <ul style="list-style-type: none">– Recorrência de positividade das culturas associada ao uso de ATM– Colonização persistente ou intermitente por tempo >1 ano
Recomendação: descontinuar precauções de contato quando mais que três culturas de vigilância forem negativas num intervalo de tempo de 2-3 semanas, especialmente na ausência de ferida drenante, secreção respiratória volumosa ou evidência que relacione o paciente com a transmissão do patógeno na unidade em que se encontra.

No HC-UFMG adota-se a recomendação de manutenção da precaução de contato e isolamento até a alta do paciente. Se o mesmo, voltar a ser internado no hospital no período inferior a um ano, após última alta, essas precauções devem ser mantidas.

Medidas ambientais:

Monitorar a aderência às recomendações de higienização do ambiente é um determinante importante para o sucesso do controle da transmissão de MO multirresistentes e outros patógenos.

Obs: não há evidências de sucesso com a descolonização de VRE.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Descrever e analisar os resultados laboratoriais das amostras de *Enterococcus* isolados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.

4.2 Objetivos específicos

- Determinar a evolução da frequência de isolamento de VRE na instituição durante o período do estudo;
- Definir a proporção entre as espécies de *Enterococcus* de importância clínica;
- Determinar a frequência de VRE nos diferentes sítios;
- Analisar o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos dos VRE isolados neste hospital, durante o período do estudo.

5 MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e de abordagem quantitativa realizado em um hospital público universitário de grande porte, no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.

5.1 Local do estudo

O estudo se desenvolveu no período de janeiro de 2006 a setembro de 2010, no Hospital das Clínicas, um hospital universitário, público e geral que realiza atividades de ensino, pesquisa e assistência, sendo referência no sistema municipal e estadual de Saúde no atendimento aos pacientes portadores de patologias de média e alta complexidade. Integrado ao Sistema Único de Saúde -SUS que, até janeiro de 2011, atendia a uma clientela variada, sendo que 95% dos pacientes eram provenientes do SUS e os outros 5% atendidos por outros convênios ou particulares. Hoje, a instituição tem 500 leitos e atende exclusivamente pacientes do SUS. Cerca de 40% do total é proveniente do interior do Estado.

5.2 Amostras

Para realização do trabalho retrospectivo foram utilizados os resultados de culturas onde foi isolado *Enterococcus*, liberados pelo Laboratório de Microbiologia do próprio hospital, compilados em programa específico pela CCIH, no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.

Foram analisadas as seguintes variáveis: ano, amostra analisada, micro-organismo isolado (gênero e espécie) e susceptibilidade aos ATM padronizados. Para a variável amostra analisada analisamos três grupos que são secreções, urina e sangue. As amostras de secreções abrangeram líquido corporal, ponta de catéter, ferida operatória, abscesso, escarro, aspirado traqueal ou brônquico, lavado bronco-alveolar, biópsia e secreção traqueal.

5.2.1 Diagnóstico laboratorial das amostras

As amostras clínicas e os *swabs* de vigilância microbiológica, de pacientes da instituição, são enviados ao Laboratório de Microbiologia. Foi realizada a semeadura destas amostras em placas contendo meio de culturas, que favorecem o crescimento bacteriano. A partir destas placas começa o diagnóstico laboratorial com várias etapas.

5.2.1.1 Macroscopia e microscopia

Os *Enterococcus*, em meio de ágar-sangue, apresentam colônias de tamanho médio e de cor cinza, podendo apresentar beta-hemólise, alfa-hemólise ou ausência de hemólise.

Na coloração de Gram apresentam-se como cocos Gram-positivos isolados, aos pares ou em cadeias curtas.

5.2.1.2 Identificação bioquímica

As provas que identificam bioquimicamente o Gênero *Enterococcus* spp. utilizadas pelo laboratório são:

- Catalase: negativa; ou pseudocatalase
- Crescimento em caldo contendo NaCl 6,5%;
- Hidrólise bile esculina;
- Hidrólise PYR (pirrolidonil-B-naftilamida)

Para identificação bioquímica das espécies usa-se a interpretação do conjunto das provas descritas no Quadro 3.

Quadro 3: Identificação bioquímica das espécies de *Enterococcus*

MICRO-ORGANISMOS	ARABINOSE	XILOSE	PIGMENTO	MOTILIDADE (SIM)
<i>E. faecalis</i>	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
<i>E. gallinarum</i>	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO
<i>E. faecium</i>	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
<i>E. casseliflavus</i>	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO

Fonte: adaptação de Murray, 2009.

Para identificação automatizada o Laboratório de Microbiologia utiliza o Equipamento Vitek II (*bio-Mérieux*), cartão GP. No caso de cepas VRE, deve-se confirmar a identificação de espécie por série bioquímica manual, descrita acima.

5.2.1.3 Teste de susceptibilidade aos antimicrobianos

O teste de susceptibilidade aos ATM é feito pelo método de difusão de discos em ágar (*Kirby-Bauer*). Prepara-se um inóculo padronizado da bactéria (escala 0,5 Mc Farland) que é espalhado na superfície de Ágar Mueller-Hinton (MH). Coloca-se discos impregnados com os antimicrobianos em concentração padronizada sobre o ágar e incuba por 24 horas à 35° C. A leitura é feita medindo-se o diâmetro da zona de inibição e comparando com tabela do *Clinical and Laboratory Standards Institute*, EUA (CLSI), documento atualizado anualmente, que padroniza toda a técnica de testes de susceptibilidade, inclusive a escolha dos ATM a serem testados. Para testes por automação utiliza-se microdiluição no Vitek II (*bio-Mérieux*). Nos isolados que apresentam resultados intermediários ou resistentes à vancomicina, determina-se a CIM pelo *Etest*.

5.2.1.4 Teste de *screening* para vancomicina

Usado para triagem de cepas VRE. Adiciona-se um inóculo padronizado da bactéria (escala 0,5 Mc Farland) na superfície de Ágar BHI adicionado de 6 µg de vancomicina/mL e incuba-se por 24 horas à 35° C. O crescimento de qualquer colônia (>1) indica ser suspeito. Confirma-se com determinação da CIM por *Etest*.

5.2.1.5 Teste de sensibilidade por microdiluição: *Etest*

Um inóculo padronizado da bactéria (escala 0,5 Mc Farland) é semeado no Agar MH colocado diante de diferentes concentrações do antibiótico e incubado por 24 horas à 35° C. Verifica-se a menor concentração do antibiótico que inibe o crescimento bacteriano comparando com tabela do CLSI, documento atualizado anualmente, que padroniza a técnica.

5.3 Critério de inclusão

Amostras com resultados de culturas, onde foi isolado *Enterococcus*, das espécies *E. faecium* e *E. faecalis*, e foi testada a susceptibilidade à vancomicina, no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.

5.4 Critério de exclusão

Amostras de *Enterococcus* resistentes ou sensíveis à vancomicina, das espécies *E.gallinarum*, *E.casseliflavus*, *E. durans* e *E.avium*, ou sem identificação da espécie, no mesmo período. Usando os critérios do *National Healthcare Safety Network* (NHSN), foram excluídos os resultados de culturas de um mesmo paciente realizadas dentro do mesmo mês, desde que seja isolada a mesma espécie com o mesmo perfil de susceptibilidade antimicrobiana.

5.5 Análise estatística

Por tratar-se de um estudo descritivo, não demandou a realização de testes estatísticos. A entrada dos dados foi feita por meio da migração dos resultados laboratoriais para o programa próprio da CCIH. A partir dele, o processamento, análise dos dados, gráficos e tabelas foram feitos através do programa Microsoft Office Excel.

5.6 Aspectos éticos

A guarda e divulgação dos dados, na forma de Monografia, foi autorizada pela CCIH do HC-UFMG. Documento em anexo.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na instituição do estudo, no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010, a análise dos resultados laboratoriais encontrou 2.433 amostras com isolamento de bactérias do gênero *Enterococcus*, sendo 2.184 destas das espécies *E. faecalis* e *E. faecium*. Usando o critério NHSN foram excluídas 87 resultados de culturas que apresentaram o mesmo micro-organismo isolado pertencentes a pacientes já incluídos no estudo, realizadas dentro do mesmo mês. Assim trabalhou-se com um total de 2.097 de *Enterococcus*, onde 99 amostras apresentaram resistência à vancomicina, sendo 48 provenientes de swabs de vigilância epidemiológica e 51 de amostras clínicas. A Figura 1 mostra a evolução do número de isolados a cada ano.

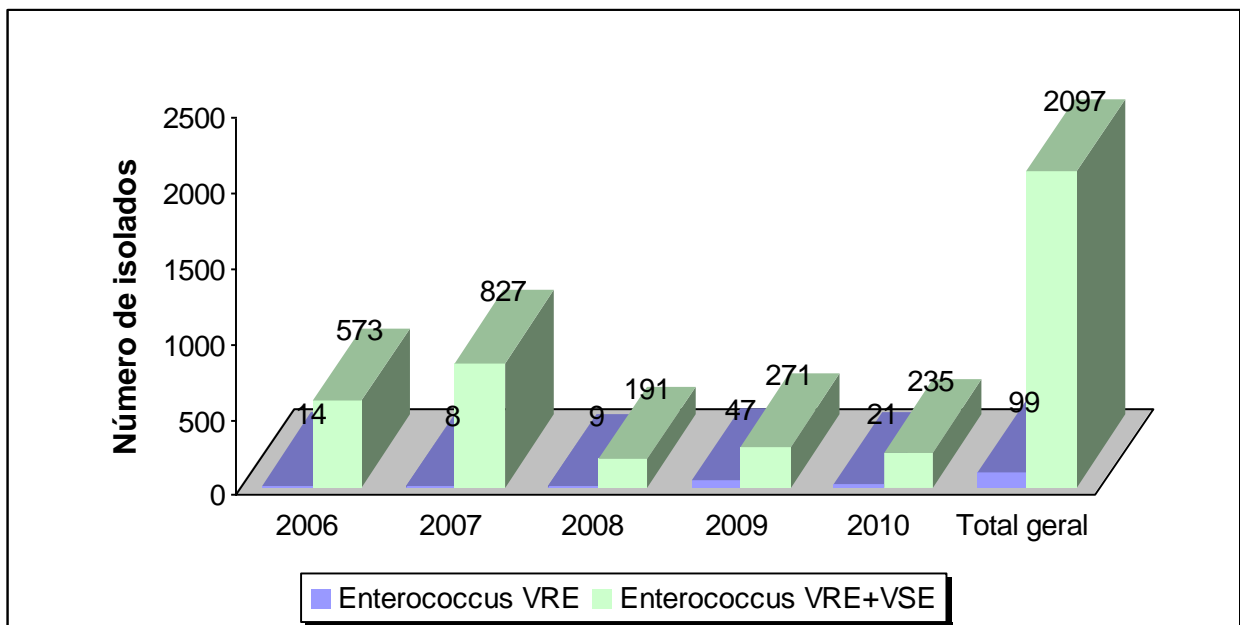


Figura 1: Evolução anual de isolamentos de VRE e VSE no Hospital das Clínicas-UFMG no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.

De acordo com a Figura 2, foi verificado que a taxa de frequência média de VRE dentre os *Enterococcus* (*E. faecium* e *E. faecalis*) isolados em amostras clínicas, foi de 4,4 % em todo o período estudado. Analisando o número de casos, anualmente, percebe-se que houve um aumento significativo da frequência de isolamentos de VRE, de 1,1 % em 2008 para 10,8% em 2009, ano em que ocorreu um surto. Esta tendência permanece aumentada nos primeiros meses de 2010 até estabilização com a resolução do surto e retorno para um valor próximo da média.

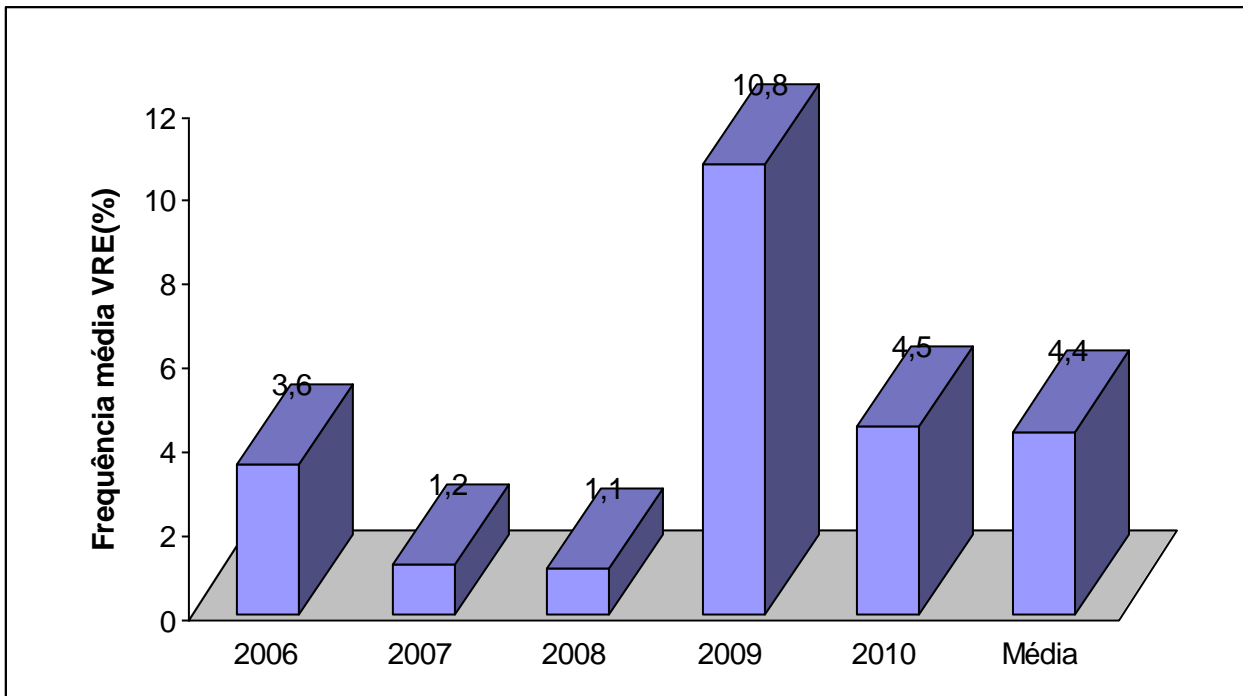


Figura 2: Frequência de isolamento de VRE em amostras clínicas no Hospital das Clínicas - UFMG no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.

Esses resultados estão em concordância com estudos realizados em outros hospitais brasileiros, em que foi observado um aumento na frequência de isolamentos de VRE nos últimos anos. No Estado de São Paulo, em um hospital terciário de ensino, a incidência de VRE passa de 9,5% em 2000 para 15,8% em 2002 (FURTADO *et al*, 2005). Em Minas Gerais este patógeno começou a emergir em 2005. Em Belo Horizonte, em estudo em um hospital público, onde foi relatado o primeiro caso do estado, encontrou-se uma taxa de infecção por VRE de 16,3% em 2006 (OLIVEIRA & BETTCHER, 2010).

Neste estudo, quanto à proporção percentual de isolamento entre as duas espécies de *Enterococcus* de importância clínica, houve uma predominância de *E. faecalis* com taxa de 74% e *E. faecium* 26%, na média do período estudado, como demonstrado na Figura 3.

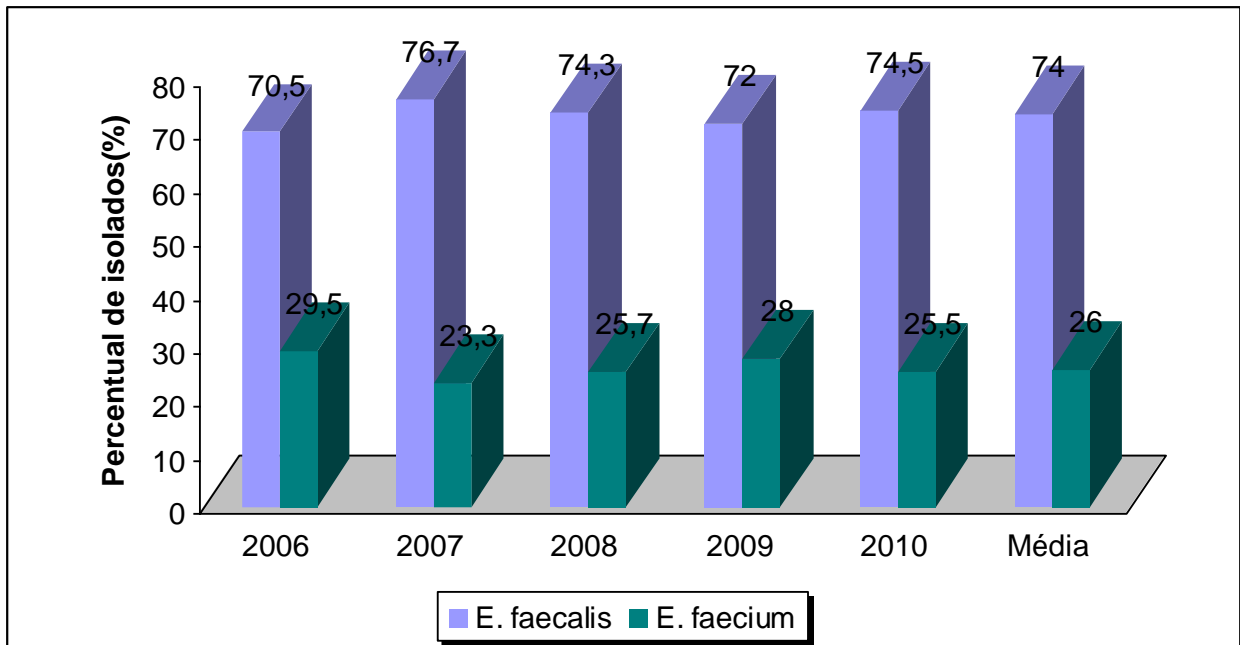


Figura 3: Proporção entre as duas espécies de *Enterococcus* VRE e VSE, isoladas no Hospital das Clínicas -UFMG, no período estudado.

De acordo com a literatura, de um modo geral, as infecções enterocócicas em seres humanos são causadas pelo *E. faecalis* (80 a 90%) e *E. faecium* (5 a 10%). Em outros estudos brasileiros, os resultados também confirmam esta predominância. Em um hospital do sul do país, em estudo realizado entre 2003 e 2004, os percentuais encontrados para as duas espécies foram 85% e 6%, respectivamente (HORNER *et al*, 2005). Em outro centro, também no sul, em análise de 203 cepas, 93,6% eram de *E. faecalis* e 4,4% de *E. faecium* (BENDER *et al*, 2009).

Na análise apenas de cepas VRE, os resultados são diferentes. No HC-UFMG a taxa de VRE-EFM foi de 50,5 % e VRE-EF 49,5%, na média do total no período estudado. A Figura 4 demonstra as proporções entre as duas espécies de VRE.

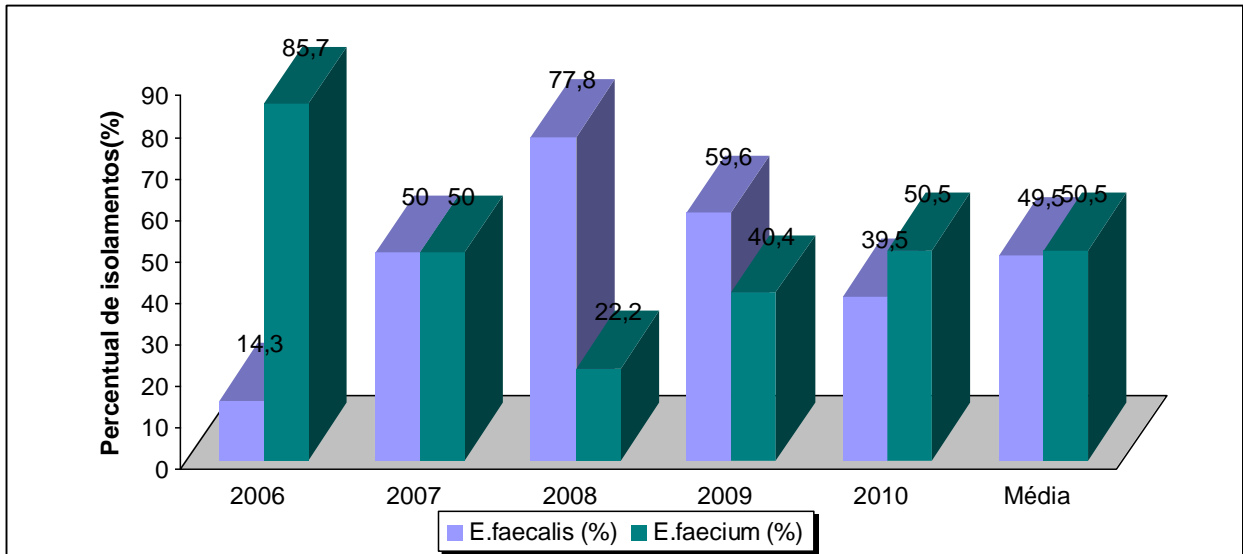


Figura 4: Proporção entre as espécies de VRE, do Hospital das Clínicas -UFMG, no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.

A literatura brasileira mostra uma tendência para predomínio de VRE-EFM, como no resto do mundo. Em São Paulo, em estudo realizado no período de 1999 a 2008, apenas com cepas VRE, houve predomínio de *E. faecalis* (67%) em relação aos *E. faecium* (33%) até 2005. Porém, em 2006, observou-se um aumento da frequência do VRE-EFM, em relação ao VRE-EF e a partir de 2007 ocorre uma inversão em que a predominância de VRE-EFM se destaca sobre o VRE-EF (SACRAMENTO, 2010). Também em São Paulo, em 2006, em estudo realizado em 4 hospitais, houve predominância de 54,1% de VRE-EFM em relação ao VRE-EF com 45,9% (D'AZEVEDO, 2008).

Quanto aos principais sítios de infecção, no presente estudo, observou-se que o VRE apresentou maior taxa de incidência em amostras de secreção (43%) e urina (41%), seguido de hemoculturas (16%). Nas amostras de secreções foram agrupados: materiais diversos, líquidos corporais, secreções de ferida operatória e ponta de catéter.

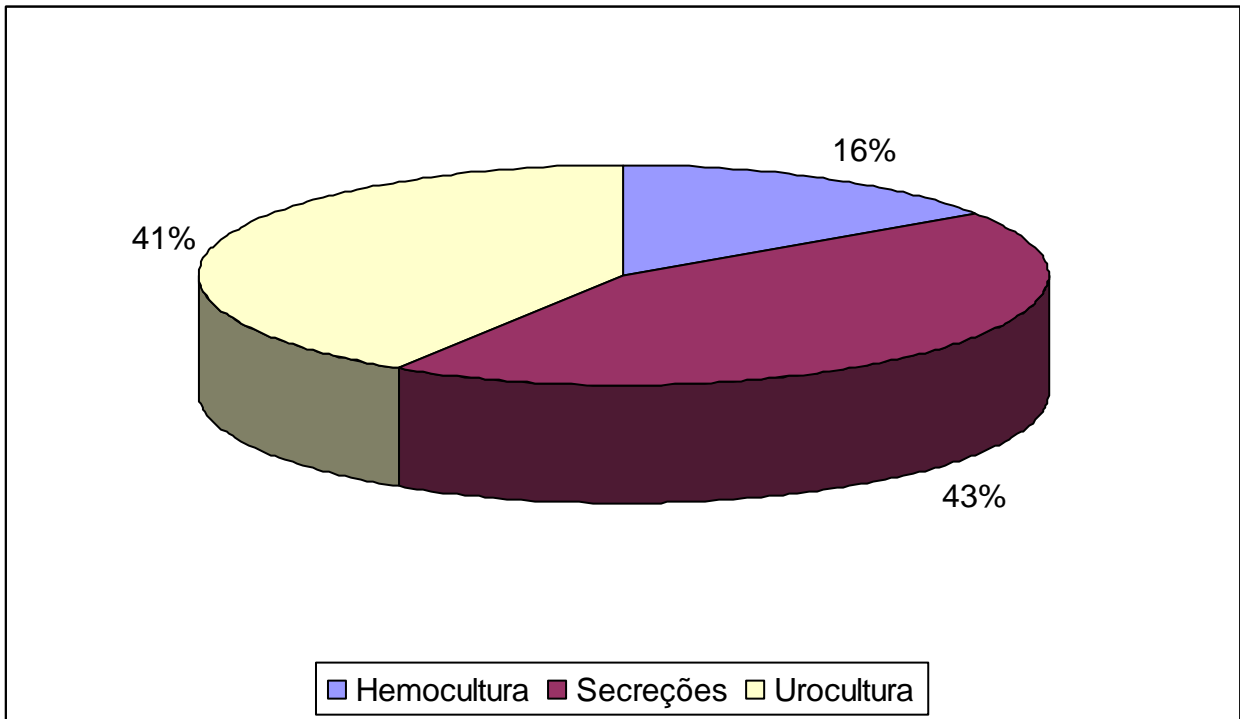


Figura 5: Distribuição de VRE nas amostras clínicas no Hospital das Clínicas -UFMG, no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.

Entre as cepas de VRE avaliadas pelo programa SENTRY (2007), provenientes dos EUA e Europa, 36,7% foram de VRE isolados a partir do trato urinário, 35,3% das secreções e 28,0% da corrente sanguínea (DESHPANDE *et al*, 2007).

No Brasil, em um estudo realizado por HÖRNER *et al* (2005), em um hospital universitário de Santa Maria/ RS, observou-se que de 233 cepas de enterococos VRE, 138 (59%) eram isolados de secreções, 77 (33%) de urina e 18 (8%) de hemocultura .

Em São Paulo, FURTADO *et al* encontraram a urina (36,6%) e a corrente sanguínea (20,8%) como os dois sítios mais envolvidos com positividade para VRE, seguidos pela ferida cirúrgica (7,9%) e ponta de catéter (7,9%). No mesmo estado, entre 239 cepas de VRE, em estudo realizado por SACRAMENTO (2010), temos que 107 (45%) foram isoladas de urina, 81 (34%) de sangue e 51 (21%) de líquidos cavitários.

Em Minas Gerais, em uma pesquisa realizada no período de 2005 a 2007, observou-se que o sítio mais freqüente de isolamento de VRE foi o trato urinário, correspondendo a 72,8%, seguido da infecção da corrente sanguínea 9,9%, infecção de partes moles 9,0%, trato respiratório 4,5% e infecção cirúrgica 4,5% (OLIVEIRA & BETTCHER, 2010).

No presente estudo, analisando o perfil de susceptibilidade de VRE a outros ATM, verificou-se que as duas espécies de VRE (VRE-EF e VRE-EFM) apresentaram um alto padrão de resistência aos outros ATM testados, porém com algumas diferenças entre estas espécies.

De acordo com a Tabela 1, das 99 cepas de VRE, os VRE-EF apresentaram uma taxa de resistência à gentamicina (83,3%) superior aquela encontrada nas cepas de VRE-EFM (20,8%). Em contrapartida o VRE-EFM apresentou 70,8% de resistência à estreptomicina e 92,3% a ampicilina, enquanto que o VRE-EF apresentou um menor percentual de resistência para estas drogas de 12% e 0%, respectivamente.

Tabela 1: Resistência das 99 cepas de VRE isoladas em amostras clínicas, frente a outros antimicrobianos testados no Hospital das Clínicas -UFMG, no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.

Antimicrobianos	<i>E.faecium</i> (VRE-EFM) (% de resistência)	<i>E.faecalis</i> (VRE-EF) (% de resistência)
Ampicilina	92,3	0
Estreptomicina 300 mcg/ml	70,8	12
Gentamicina 120 mcg/ml	20,8	83,3

Fonte: Dados da pesquisa

Na análise comparativa das cepas de enterococos encontramos um índice de resistência aos aminoglicosídeos e a ampicilina mais altos em cepas VRE do que os encontrados nas cepas VSE, com diferenças entre as espécies.

Em relação ao *E. faecium*, analisando a Figura 6, encontramos aumento das taxas de resistência à estreptomicina (70,8%) e ampicilina (92,3%) das cepas VRE, frente as VSE (39,8% e 37,6%), respectivamente.

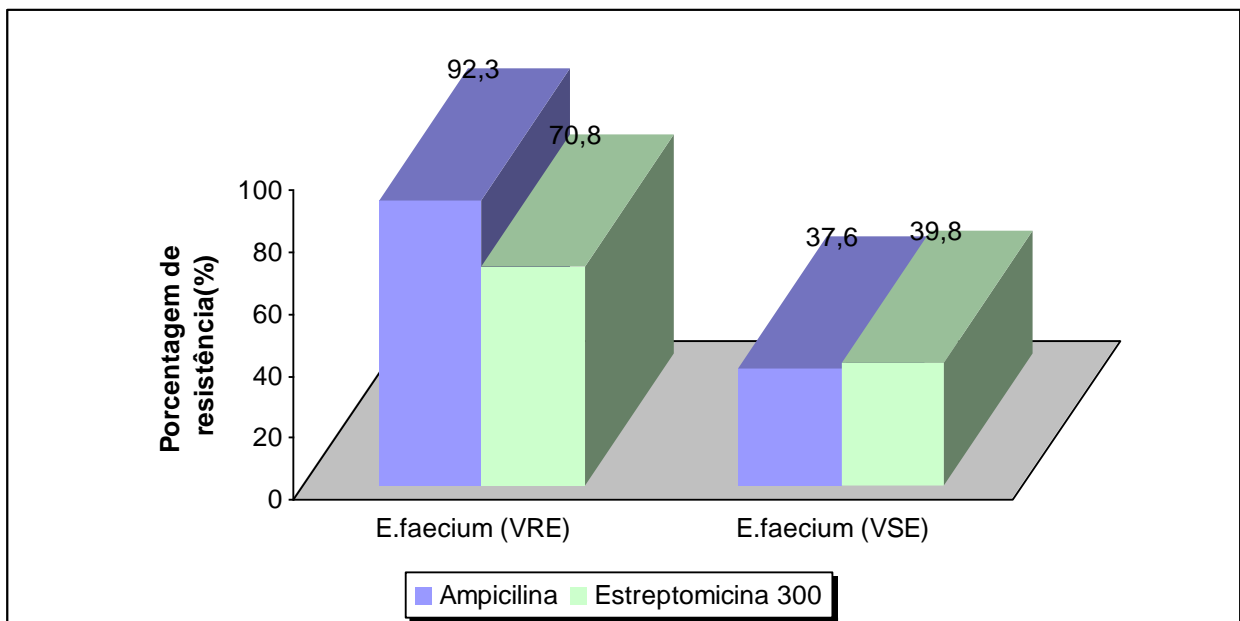


Figura 6: Resistência aos antimicrobianos das cepas VRE e VSE de *E. faecium*, no Hospital das Clínicas -UFMG, no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.

Entre as amostras analisadas pelo programa SENTRY, provenientes de hospitais brasileiros entre 2005 e 2008, foram também observadas diferenças significativas de perfis de susceptibilidade. Para as espécies de VRE-EFM observou-se um percentual de resistência à estreptomicina e ampicilina de 94% e 100%, e nas cepas de VSE-EFM 45,7 % e 52,3%, respectivamente (GALES *et al*, 2009).

Quanto ao *E.faecalis*, a Figura 7 mostra uma alta taxa de resistência à gentamicina, quando se trata de cepas VRE (83,3%) quando comparadas às cepas VSE (23,8%).

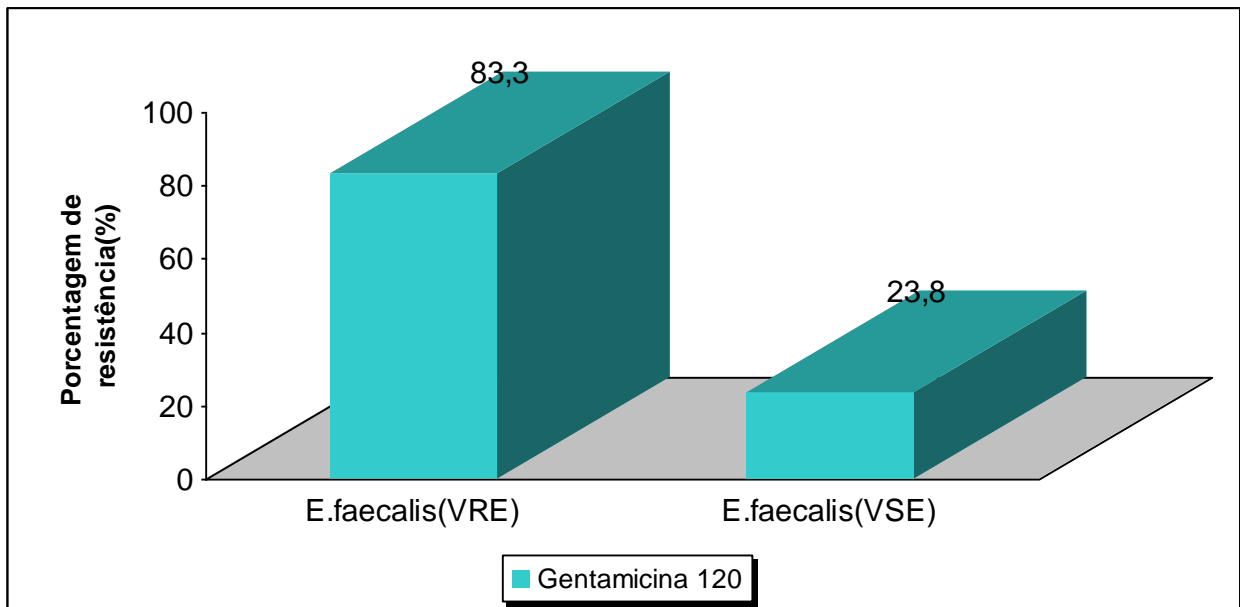


Figura 7: Resistência à gentamicina das cepas VRE e VSE de *E. faecalis*, no Hospital das Clínicas -UFMG, no período de janeiro de 2006 a novembro de 2010.

Entre as amostras analisadas pelo programa SENTRY, provenientes de hospitais brasileiros entre 2005 e 2008, observou-se que as espécies de VSE-EF apresentaram o percentual de 25,7% e as de VRE-EF apresentaram 63,5% de resistência à gentamicina (GALES *et al*, 2009).

Em estudo realizado em São Paulo, as cepas de *E. faecalis* mostraram-se mais resistentes à gentamicina (97%) do que as de *E. faecium* (22%). Em contra partida, o *E. faecium* apresentou 85% de resistência para estreptomicina e 100% para ampicilina, enquanto o *E. faecalis* apresentou um menor percentual de resistência para estas drogas como 28% e 9%, respectivamente (SACRAMENTO, 2010).

Em Minas Gerais, no estudo de BETTCHER (2008) das cepas de VRE-EF testadas, 93,0% eram sensíveis à ampicilina e 32,0% sensíveis à gentamicina. Quanto às cepas VRE-EFM, apenas 10,0% foram sensíveis à ampicilina e 69% foram sensíveis à gentamicina.

Uma das limitações deste estudo foi a impossibilidade de avaliar dos valores de MIC de vancomicina para algumas cepas de VRE. Das 99 cepas de VRE recuperamos 32 resultados de MIC feitos por *Etest* e teste de sensibilidade à teicoplanina para determinação do fenótipo. Deste total foram encontrados 29 amostras (91%) com alta resistência à vancomicina (MIC > 256 µg/mL) e resistência concomitante à teicoplanina, compatíveis com fenótipo VanA. Em estudo com amostras oriundas de várias regiões do Brasil houve também predomínio deste fenótipo com taxa de 98% (GALES *et al*, 2009). Em estudo SENTRY o fenótipo VanA apresentou taxas de prevalência de 76% na América do Norte e 40% na Europa (DESHPANDE, 2007).

7 CONCLUSÕES

-Durante o período estudado, observou-se no Hospital das Clínicas um aumento progressivo na frequência de VRE, sendo esse aumento mais significativo entre 2008-2009.

-Quanto à proporção entre as espécies de *E. faecium* e *E. faecalis*, encontramos um predomínio de *E. faecalis*. Analisando apenas cepas VRE, já começa a aparecer uma inversão, com uma predominância de *E. faecium*

-Para os principais sítios, o VRE foi mais prevalente nas amostras de secreções, seguido da urina e depois da hemocultura.

-Analisando o perfil de susceptibilidade aos ATM, foram encontrados altos índices de resistência aos ATM. Na análise comparativa, observou-se que as cepas VRE isoladas na instituição apresentaram perfil mais restrito de susceptibilidade que cepas VSE.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos avanços dos programas de controle de infecção, micro-organismos multirresistentes têm se disseminado nos hospitais. Muitos programas têm implantado estratégias de controle de ATM, mas com efeito limitado contra patógenos como VRE.

O aumento da adesão à higienização das mãos pode minimizar o problema, mas é improvável de controlá-lo como medida isolada, devido à freqüente contaminação de outras superfícies além das mãos. O controle da resistência microbiana requer a combinação do uso criterioso de ATM e adesão às práticas comprovadas do controle de infecção.

A implantação das medidas recomendadas para o controle do VRE tem repercussão não somente na redução das taxas de *Enterococcus*, mas de todos os microrganismos multirresistentes, resultante da melhora na qualidade da assistência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, M. S. Jornada Norte Nordeste de Controle de Infecção Hospitalar, ANVISA, 9. 2001, João Pessoa. Infecção Hospitalar: Análise de custo.

AZEVEDO, F. M. Microrganismos multirresistentes. In: OLIVEIRA, A.C. Infecções Hospitalares: Epidemiologia, Prevenção e Controle. 2ª ed. Belo Horizonte: Guanabara Koogan, 2005. parte VII, cap 2, pg. 341-347.

BENDER, E.A. *et al.* Identification, antimicrobial resistant and genotypic characterization of *Enterococcus* spp. Isolated in Porto Alegre, Brazil. ***Braz J Microbiol.*** 2009; 40: 697-700.

BETTCHER, L. O paciente portador de *Enterococcus* resistente a vancomicina em um Hospital Público de Belo Horizonte: aspectos demográficos, epidemiológicos e microbiológicos, dissertação, Belo Horizonte: Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais; 2008. 104 pgs.

BRAUN, J. S. *et al.* Estudio de factores de riesgo para colonización por enterococo resistente a vancomicina en el Hospital Militar de Santiago, ***Rev. chilena infectol;*** 26(4): 374-375, ago. 2009

BROWN, D. F. J. *et al.* National Glycopeptide-Resistant Enterococcal Bacteraemia Surveillance Working Group Report to the Department of Health—August 2004. ***Journal of Hospital Infection,*** v. 62, p. 1-27, 2005.

BYERS, K.E. *et al.* A hospital epidemic of vancomycin-resistant *Enterococcus*: risk factors and control. ***Infect Control Hosp Epidemiol*** 2001; 22:140-7.

CAMARGO, I.L. *et al.* *Enterococcus gallinarum* carrying the Van A gene cluster: first report in Brazil. ***Braz J Med Biol Res.*** 2004; 37(11): 1669-71.

CARPENTER, CF & CHAMBERS, HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. ***Clinical Infectious Diseases.*** 2004; 38: 994–1000

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). *Recommendations for preventing the spread of Vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC).* MMWR. v. 44, p. 1-13. 1995.

CEREDA, R.F. *et al.* Molecular typing and antimicrobial susceptibility of vancomycin-resistance *Enterococcus faecium* in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23(1): 19-22.

CEREDA, R.F. *et al.* In vitro antimicrobial activity against *Enterococci* isolated in an University Hospital in São Paulo, Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 1:83-90, 1997.

CETINKAYA, Y.; FALK, P.; MAYHALL, C.G. Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13(4): 686-707.

CONCEIÇÃO, N *et al.* Evolução da resistência aos antimicrobianos entre isolados clínicos de enterococos em um hospital terciário brasileiro: um estudo de 4 anos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2011, vol.44, n.2, pp. 177-181.

COURVALIN, P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Inf Dis.* 2006; 42: Supp 1: S25-34.

CUNHA, B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*/ vancomycin-Resistant *Enterococci* colonization and infection in the critical care unit. In: *Infectious Diseases in Critical Care Medicine*, New York, USA, 2 ed, p. 1-32, 2006.

DALLA COSTA, L.M. *et al.* Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: first case in Brazil. *Braz J Infect Dis.* v. 2, n. 3, p. 160-163, 1998

D'AZEVEDO, P.A. *et al.* Molecular characterization of vancomycin-resistant *Enterococci* strains eight years apart from its first isolation in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2008; 50(4): 195-8.

DESHPANDE, L.M. *et al.* Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Inf Dis.* 2007; 58: 163-70.

DREES, M. *et al.* Prior environmental contamination increases the risk of acquisition of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(5): 678-85

DUCKRO, A.N. Transfer of vancomycin-resistant enterococci via health care worker hands. *Arch Intern Med.* 2005; 165(3): 302-7.

EATON, T.J. & GASSON, M.J. Molecular screening of *Enterococcus* virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* 2001; 67:1628-1635.

LOW, D.E. *et al.* Clinical Prevalence, Antimicrobial Susceptibility, and Geographic Resistance Patterns of *Enterococci*: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999 *Cl Infect Diseases*, 2001; 32: p.133-145.

MARTINEZ, J.A. *et al.* Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant enterococci in patients treated in a medical intensive care unit. *Arch Inter Med*. 2003; 163 (16): 1905-12.

MARTINS, M.A. *et al.* Drogas Antibacterianas-Antibióticos. In: MARTINS, M.A. Manual de Infecção Hospitalar: Epidemiologia, Prevenção e Controle. 2ª ed. Belo Horizonte: MEDSI, 2001. cap.41, pg. 451-472.

METALLIDIS, S. *et al.* Vancomycin-resistant enterococci, colonizing the intestinal tract of patients in a university hospital in Greece, *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*; 10(3): 179-184, June 2006

MURRAY, B.E. *et al.* Manual of Clinical Microbiology. 9 ed. Washington; Asm Press, 2007.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. Microbiologia médica. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 243-7.

OLIVEIRA, A.C. & BETTCHER, L. Aspectos epidemiológicos da ocorrência do *Enterococcus* resistente a Vancomicina, *Rev. Esc. Enferm.* USP;44(3): 725-731, set. 2010

OSPINA, S. *et al.* Enterococo resistente a vancomicina en un hospital universitario: características clínicas y epidemiológicas de 100 casos, 1998-2003, *Infectio*; 7(4): 195-202, dic. 2003.

PAIVA, L.F.R. & AZEVEDO, F.M. O Laboratório no Controle de Infecção Hospitalar. In: MARTINS, M.A. Manual de Infecção Hospitalar: Epidemiologia, Prevenção e Controle. 2ª ed. Belo Horizonte: MEDSI, 2001. cap.40, pg. 435-448.

PAIVA, L.F.R. & COLLARES, G.B. A importância do Laboratório de Microbiologia no Controle de Infecções Hospitalares. In: OLIVEIRA, A.C. Infecções Hospitalares: Epidemiologia, Prevenção e Controle. 2ª ed. Belo Horizonte: Guanabara Koogan, 2005. parte VII, cap1, pg. 315-340.

PANESSO, D. *et al.* Molecular Epidemiology of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*: a Prospective, Multicenter Study in South American Hospitals: *Journal of Clinical Microbiology*, May 2010, p. 1562-1569, Vol. 48, No. 5, 0095-1137

PATEL, R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51, Suppl. 3, p.iii13-21. 2003.

REMONATO, G.; BOLZAN, V.; ZANCHI, A. C. *et al.* Detecção molecular da resistência bacteriana – ênfase para *Enterococcus e Streptococcus*. *News Lab*, n.70, p.100-112. Mar./Apr. 2005.

RIBAS RM, GONTIJO FILHO PP. Avaliação da presença de *Enterococcus* (ENT) resistente à vancomicina (VAN) em pacientes internados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. In: Resumos do VI Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, Campos do Jordão. Poster nº 58, p. 149. 1998.

RICARDO, S.B. Bactérias multirresistentes. In: COUTO, R.C. e colaboradores. Infecção hospitalar e outras complicações não infecciosas da doença: Epidemiologia, Controle e Tratamento. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap.26, p.497-515.

RICE, L. B. Emergence of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Emerging Infectious Diseases*, v. 7, n. 2, p. 183 – 187. Mar.- Apr., 2001.

ROSSI, F. & ANDREAZZI, D. B. Resistência bacteriana: interpretando o antibiograma. São Paulo: Atheneu; 2005.

SACRAMENTO, A.G. Tipagem molecular de cepas de *Enterococcus* spp resistentes à vancomicina, isoladas em hospitais da cidade de São Paulo, no período de 1999 a 2008. Dissertação (mestrado), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2010, 115 pgs

SADER, HS *et al.* SENTRY Participants Group (Latin America). SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Brazilian Journal Infection Diseases*, 2004; 8(1): 25-79.

SADER, HS. Novas Perspectivas na Terapia Antimicrobiana. **Prática Hospitalar**. Ano VII, n.41, Set Out 2005.

SARAIVA, I. H.; JONES, R. N.; ERWIN, M.; SADER, H. S. Avaliação da sensibilidade a antimicrobianos de 87 amostras clínicas de enterococos resistentes à vancomicina. *Rev Ass Med Brasil*, v.43, n. 3, p. 217-222. 1997.

SHEPARD, B.D.; GILMORE, M.S. Antibiotic-resistant enterococci: the mechanisms and dynamics of drug introduction and resistance. *Microbes Infect.* 4, 215-224. 2002.

SIEGAL, J.D, et al., and the Centers for Disease Control and Prevention Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings, 2006. Centers for Disease Control and Prevention, 2006

SIEGAL, J.D. et al. and the Centers for Disease Control and Prevention Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings, June 2007

SILVA, R. F. A infecção hospitalar no contexto das políticas relativas à saúde em Santa Catarina. *Rev. Latino-Americana de Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 11, n.1, 2003.

SHEA (SOCIETY FOR HEALTHCARE EPIDEMIOLOGY OF AMERICA). Guideline for Preventing Nosocomial Transmission of multidrug Resistant Strains of Staphylococcus aureus and Enterococcus. *Inf Cont Hosp Epid.*, v.24, n. 5, p. 362-386. 2003.

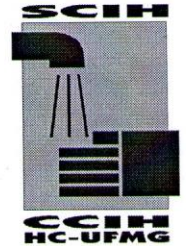
TAVARES, W. Problem gram-positive bacteria: resistance in staphylococci, enterococci, and pneumococci to antimicrobial drugs. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.33, n. 3, p.281-301. Maio/jun.

WERNER G et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill.* 2008; 13 (47).

WOODFORD, N. *et al.* Current perspectives on glycopeptide resistance. *Clinical Microbiology Review* 8:585-615, 1995.

ZANELLA, R.C. Caracterização Fenotípica e genotípica de Enterococcus spp resistentes aos glicopeptídeos isolados durante o primeiro surto hospitalar no Brasil. [tese de dissertação]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo. 2001. 140p.

ZIRAKZADEH, A; PATEL, R. Vancomycin-Resistant Enterococci: Colonization, Infection, Detection, and Treatment. **Mayo Foundation for Medical Education and Research**, v. 81, n. 4, p. 529-536. April – Mayo. 2006.



Belo Horizonte, 12 de setembro de 2011

Ref: Anuência para monografia

Eu, Wanessa Trindade Clemente, CPF 754147326-04, presidente da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas da UFMG, afirmo anuência e colaboração na monografia com o título “*ENTEROCOCCUS* RESISTENTE À VANCOMICINA – PANORAMA DE ISOLAMENTO EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO PERÍODO 2006 A 2010”, de autoria de Luciana Tavares de Oliveira, aluna no Curso de Especialização e Controle de Infecções, coordenado pela Profa. Maria Aparecida Martins, com vistas à obtenção do título de especialista.

Profa. Wanessa Trindade Clemente
Presidente da CCIH – HC/UFMG

Profª. Wanessa Trindade Clemente
Presidente da CCIH / HC-UFMG
CRM: 22445