

Incidência de *Enterococcus* resistente à vancomicina em hospital universitário no Brasil

Incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus* at a university hospital in Brazil

Guilherme Henrique Campos Furtado, Sinaida Teixeira Martins, Ana Paula Coutinho, Gláucia Marília Moreira Soares, Sérgio Barsanti Wey e Eduardo Alexandrino Servolo Medeiros

Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias. Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

Descritores

Strepto-Enterococcus. Resistência à vancomicina. Medidas em epidemiologia. Hospitais universitários.

Keywords

Strepto-Enterococcus. Vancomycin resistance. Epidemiologic measurements. University hospitals.

Resumo

Objetivo

O enterococo resistente à vancomicina é atualmente um dos principais microorganismos implicados em infecções nosocomiais. Assim, realizou-se estudo com o objetivo de avaliar sua epidemiologia em um hospital terciário de ensino.

Métodos

Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo, realizado de 2000 a 2002, que analisou amostras de culturas clínicas positivas para enterococo resistente à vancomicina (VRE) em um hospital universitário com 660 leitos. Procurou-se definir sua incidência e os principais sítios e unidades de isolamento. Foi verificada a significância entre as variáveis nos três anos de estudo, sendo considerado como significante $p < 0,05$.

Resultados

Houve aumento progressivo na resistência à vancomicina nas culturas clínicas positivas para *Enterococcus* spp. nos três anos de estudo. Em 2000, 9,5% das amostras eram resistentes à vancomicina, com aumento para 14,7% em 2001 e 15,8% em 2002. As unidades com maior número de isolados foram respectivamente: pronto-socorro (19,5%) e UTI geral (15%); os sítios mais isolados foram: urina (36%) e sangue (20%).

Conclusões

Com o aumento progressivo na incidência de resistência à vancomicina e da taxa de VRE, concluiu-se ser necessárias medidas de controle mais efetivas para deter a disseminação do VRE.

Abstract

Objective

Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) is today one of the principal microorganisms implicated in nosocomial infections. Thus, a study was carried out with the objective of evaluating its epidemiology at a tertiary-level teaching hospital.

Methods

This was a three-year retrospective epidemiological study conducted from 2000 to 2002. Samples of VRE-positive clinical cultures at a 660-bed university hospital were analyzed. The incidence of VRE and the main anatomical sites and hospital units from which it was isolated were defined. Differences between the variables over the three

Correspondência para/ Correspondence to:

Guilherme Henrique C. Furtado
R. Napoleão de Barros, 1075/102
04024-003 São Paulo, SP, Brasil
E-mail: ghfurtado@uol.com.br

Recebido em 5/9/2003. Reapresentado em 4/8/2004. Aprovado em 11/8/2004.

years of the study were verified, and these were considered significant when $p < 0.05$.

Results

There was a progressive increase in the vancomycin resistance in the clinical cultures that were positive for *Enterococcus* spp., over the three years of the study. In 2000, 9.5% of the samples were vancomycin-resistant, and this increased to 14.7% in 2001 and 15.8% in 2002. The hospital units with the largest numbers of isolates were, respectively, the emergency ward (19.5%) and the general intensive care unit (15%). The anatomical sites with the highest amounts of isolates included: urine (36%) and blood (20%).

Conclusions

With the progressive increase in the incidence of vancomycin resistance and the VRE rate, it is concluded that more effective control measures are needed for deterring the dissemination of VRE.

INTRODUÇÃO

O enterococo resistente à vancomicina (VRE) é um dos principais patógenos causadores de infecções hospitalares, e atualmente sua presença é notável em infecções urinárias, infecções de sítio cirúrgico e bacteremias.¹⁰ São habitantes normais do trato gastrointestinal havendo 16 espécies descritas, sendo que há predominância de duas (*E. faecalis* e *E. faecium*). O gênero *Enterococcus* apresenta resistência intrínseca a vários antimicrobianos e também progressiva resistência adquirida a antimicrobianos comumente utilizados para tratar infecções enterocócicas (ex. ampicilina, aminoglicosídeos).⁸ A resistência à vancomicina é bem mais recente²¹ e ocorre basicamente pela produção de precursores de peptideoglicano na parede celular que se ligam pobremente à vancomicina, impedindo assim sua ação no bloqueio da síntese de parede celular.¹² Desde seu isolamento inicial no Brasil em 1996,⁷ o enterococo resistente à vancomicina vem se tornando preocupação freqüente dos epidemiologistas hospitalares pelo seu potencial de disseminação pelo contato, fazendo com que sejam implementadas medidas para evitar sua disseminação em ambiente hospitalar. Essas medidas consistem basicamente de precauções de barreira e orientações quanto ao uso de antimicrobianos, visando à redução no uso principalmente de vancomicina, cefalosporinas e drogas anaeróbicas, como carbapenens, metronidazol e clindamicina.

Winston et al²³ em estudo sobre a epidemiologia do VRE, encontraram que em 181 pacientes com culturas positivas, a grande maioria provinha de cultura de urina (69%), e a espécie era *E. faecium* em 100% dos casos. Rosenberg et al¹⁹ descreveram o aumento na incidência de VRE em amostras clínicas em vários hospitais em São Francisco, Califórnia, entre 1994 e 1998. Não há relato de estudos observando a epidemiologia das culturas clínicas positivas para VRE no

Brasil, daí a importância do presente estudo. Sader et al²⁰ recentemente publicou análise de um estudo de vigilância microbiológica no Brasil mostrando resistência do enterococo à vancomicina em torno de 7% em 2001.

O enterococo resistente à vancomicina foi isolado inicialmente em uma cultura de vigilância em paciente com leucemia linfocítica aguda (LLA) em 1998.⁶ Posteriormente, foi isolado com freqüência em culturas clínicas, havendo rápida disseminação por vários setores do hospital. Em vista disso, foi iniciado programa de vigilância em duas unidades de terapia intensiva (UTI geral e UTI da pneumologia) onde, por meio de coleta de *swabs* retais, foram diagnosticados os pacientes colonizados. Esse programa objetivava o isolamento de contato e minimizar o risco de transmissão para outros pacientes.

O enterococo isolado em hospitais brasileiros é basicamente o *E. faecalis*, ainda com bom perfil de sensibilidade a ampicilina, ao contrário do modelo norte-americano em que há um número expressivo e crescente do *E. faecium*, com perfil de resistência bem mais amplo.¹³ Antimicrobianos lançados recentemente com atividade contra *Enterococcus* spp como linezolida e quinupristina-dalfopristina já apresentaram relatos de resistência.^{8,11} No Brasil é freqüente o uso de ampicilina isoladamente ou em associação com gentamicina ou estreptomicina.

O objetivo do presente estudo é avaliar a incidência e a distribuição intra-hospitalar das culturas clínicas positivas para enterococo resistente à vancomicina, bem como seus sítios principais de isolamento.

MÉTODOS

Trata-se de estudo epidemiológico retrospectivo baseado na avaliação das culturas clínicas positivas

para VRE realizadas em hospital universitário de ensino, com 660 leitos, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2002.

As amostras foram semeadas em meios de cultura específicos e após identificação como *Enterococcus* spp pela bile-esculina. Foi realizado teste de difusão em disco em Agar Mueller-Hinton (MH) para confirmar resistência à vancomicina utilizando metodologia convencional.¹⁶ As espécies dos enterococos da amostra não foram identificadas.

Foi realizada análise estatística pelo qui-quadrado para verificar significância entre as variáveis nos três anos de estudo, sendo considerado como significativo $p < 0,05$.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

RESULTADOS

No período avaliado foram observadas 240 culturas positivas para VRE, sendo 44 em 2000, 88 em 2001 e 108 em 2002, mostrando aumento de 100% em 2001 em relação a 2000 e de 22% de 2002 em relação a 2001. A Tabela 1 mostra os principais sítios de isolamento de VRE por ano e o número de culturas isoladas por sítio. O aumento progressivo no isolamento em urina teve significância estatística ($p < 0,0001$) bem como a redução na incidência em isolados de ferida cirúrgica nos três anos de estudo ($p < 0,0001$).

Em 2000 houve isolamento em 17 unidades do hospital, já em 2001 o VRE foi isolado em 26 unidades caracterizando aumento de 52%. Em 2002 o VRE foi isolado em 25 unidades. A Tabela 2 mostra as unidades em que foi isolado o VRE bem como o número de culturas de cada unidade.

Em 2000 a incidência de resistência à vancomicina em culturas clínicas era de 9,5%, aumentando para 14,7% em 2001 e para 15,8% em 2002.

As unidades que apresentaram maior número de culturas positivas para VRE foram: retaguarda do pronto-socorro, com 47 culturas (19,5%), seguida pela UTI geral, com 36 culturas (15%), e pela nefrologia com 15 culturas (6,2%). Houve diferença estatisticamente significativa no número de isolados do pronto-socorro ($p < 0,0001$), UTI pneumologia ($p < 0,0001$) e cirurgia vascular ($p < 0,0001$) no período estudado.

A percentagem de VRE em culturas positivas para *Enterococcus* spp foi de 9,5% em 2000, 14,7% em 2001 e 15,8% em 2002. O número de VRE por 1.000 pacientes-dia foi respectivamente de 0,21 em 2000, 0,46 em 2001 e 0,6 em 2002. O número de VRE por 1.000 culturas clínicas foi respectivamente de 3,1 em 2000, 5,9 em 2001 e 7,3 em 2002.

DISCUSSÃO

O enterococo resistente à vancomicina é hoje um dos principais patógenos causadores de infecções hospitalares, apresentando ampla disseminação em

Tabela 1 - Número de isolados positivos para enterococo resistente à vancomicina por ano de estudo e por sítio.

Sítio/ano (N culturas)	2000 (44)	2001 (88)	2002 (108)	p
Hemocultura	11 (25%)	18 (20%)	21 (19%)	NS
Urocultura	8 (18%)	35 (40%)	45 (42%)	$P < 0,0001$
Ferida cirúrgica	7 (16%)	7 (8%)	5 (4%)	$P < 0,0001$
Cateter central	4 (9%)	9 (10%)	6 (5%)	NS
Escara	4 (9%)	5 (6%)	2 (2%)	NS
Outros	10 (23%)	14 (16%)	29 (27%)	NS
Total	44	88	108	

VRE: Enterococo resistente à vancomicina
NS: Não-significante

Tabela 2 - Número de culturas positivas para enterococo resistente à vancomicina por ano e unidade do hospital.

Unidade/ano (N culturas)	2000 (44)	2001 (88)	2002 (108)	p
Pronto-Socorro	8 (18%)	10 (11%)	29 (27%)	$P < 0,0001$
UTI geral	6 (14%)	14 (16%)	16 (15%)	NS
UTI pneumologia	8 (18%)	3 (3%)	3 (3%)	$P < 0,0001$
Cirurgia vascular	4 (9%)	2 (2%)	0 (0%)	$P < 0,0001$
Nefrologia	4 (9%)	8 (9%)	3 (3%)	NS
Neurocirurgia	1 (2%)	5 (6%)	6 (5%)	NS
Pediatria	1 (2%)	4 (5%)	7 (6%)	NS
Outros	12 (27%)	42 (48%)	44 (41%)	$P < 0,0001$
Total	44	88	108	

hospitais de grande porte, notadamente aqueles com atividade de ensino, onde foi realizado o presente trabalho. Nos Estados Unidos houve aumento de 0,4% para 23,2% em pacientes de UTI e de 0,3% para 15,4% em outras unidades entre 1989 e 1997.⁴ A colonização ou infecção por VRE tem sido associado a uma variedade de fatores, incluindo tempo de internação hospitalar, doença de base (particularmente insuficiência renal e neutropenia) e transplante hepático.¹ Pacientes colonizados por VRE carregam o organismo em sua flora intestinal e podem permanecer colonizados por períodos prolongados (até dois anos).¹⁰ A resistência à vancomicina tem sido classificada em cinco fenótipos (VanA à VanE) sendo que apenas o fenótipo VanC é intrinsecamente presente em duas espécies (*E. gallinarum* e *E. casseliflavus*), todos os outros são adquiridos nas duas espécies principais (*E. faecalis* e *E. faecium*).¹⁰ Após sua introdução em determinado hospital, o enterococo apresenta grande capacidade de disseminação, atingindo vários setores e criando um perfil de endemicidade que torna muito difícil uma tentativa de erradicação posterior.¹⁵ Lai et al¹² reportaram que com a utilização de todas as intervenções preconizadas foi possível reduzir o número de casos de VRE, mas não erradicá-los. Entretanto, houve melhor controle no uso de vancomicina e aumento nos custos com luvas e aventais.

Os dados apresentam aumento progressivo na incidência de VRE em três anos, chegando em 2002 a 15,8% das cepas de *Enterococcus* spp serem resistentes à vancomicina no hospital universitário estudado. Esse dado mostra situação preocupante haja vista que o estudo SENTRY de vigilância, que englobou dados brasileiros, mostrou apenas 2% de VRE na América Latina.¹⁸

O estudo também descreve o aumento progressivo no número de culturas positivas para VRE em relação ao número de pacientes internados no hospital no período de estudo (pacientes-dia), mostrando aumento anual de culturas positivas para VRE, apesar da redução no número de pacientes-dia por ano de estudo. Foi observado também aumento anual no número de culturas positivas para VRE em relação ao número médio de culturas anuais realizadas no Laboratório Central (dados apresentados por 1.000 culturas/ano) que era de 3,1/1.000 culturas/ano em 2000, se elevando para 7,3/1.000 culturas/ano em 2002.

Cereda et al⁵ estudando 250 cepas, do mesmo hospital presentemente estudado, isoladas em 1994 e 1995 não achou nenhuma resistente à vancomicina, mas encontrou oito isolados (3,2%) com sensibilidade intermediária, já premeditando o posterior desen-

volvimento de resistência, que ocorreria em 1998 em cultura de vigilância realizada em paciente com leucemia linfóide aguda (LLA) submetida à transplante de medula óssea.⁶ Após esse isolamento inicial do VRE, foi iniciado em 2000, culturas de vigilância semanais nas duas UTI com maior número de casos surgidos até então (UTI geral e UTI pneumologia). Eram realizadas culturas semanais do trato gastrointestinal pelos *swabs* retais dos pacientes com mais de cinco dias de permanência nas duas UTI, e se houvesse positividade para VRE, os pacientes eram colocados em isolamento de contato até a alta.

O presente artigo também confirma que o VRE tem maior incidência em unidades críticas, sendo visto que a retaguarda do pronto-socorro, que funciona como unidade semi-intensiva foi a que apresentou a maior incidência de casos no período, juntamente com a UTI geral.

A urina (36,6%) e a corrente sanguínea (20,8%) foram os dois sítios mais envolvidos com positividade para VRE, seguidos pela ferida cirúrgica (7,9%) e ponta de cateter (7,9%), como descrito na literatura.¹⁰

A UTI da pneumologia apresentou redução progressiva na incidência, sendo que esta era uma das UTI em que se fazia vigilância através da coleta de *swabs* retais e isolamento dos pacientes com cultura positiva para VRE. Por outro lado na UTI geral, também vigiada com *swabs* de vigilância, foi observado aumento progressivo de casos nos três anos de estudo. Unidades com aumento progressivo de casos devem ser observadas com atenção, sendo indicado coleta de culturas de vigilância de pacientes próximos ao caso-índice para tentar evitar maior disseminação do VRE, principalmente em situações de surto.

Após o surgimento do VRE no hospital estudado foram implementadas medidas baseadas nas recomendações do *Center for Disease Control* (CDC), Atlanta, Estados Unidos, em que se enfatiza o uso racional de vancomicina, vigilância em unidades de risco com isolamento de pacientes infectados e colonizados, e o papel importante do laboratório identificando a resistência.³ Byers et al² partindo de surto de VRE mostraram que implementando as medidas preconizadas pelo CDC, conseguiram reduzir a disseminação do patógeno pelo hospital, encontraram inclusive que a proximidade de caso não isolado é fator de risco importante para aquisição de VRE, além de história de trauma e uso de metronidazol.

As medidas de vigilância são de extrema importância para a contenção do VRE pois estudos mostraram

que a incidência de pacientes colonizados em determinado hospital é 10 vezes maior que de pacientes infectados, contribuindo para a transmissão a outros pacientes com grande rapidez, pois se não identificados por métodos de vigilância é impossível instalar-se barreiras de contato.¹⁴

Nos últimos anos havia a preocupação de que o enterococo transmitisse a resistência à vancomicina ao *Staphylococcus aureus*, um patógeno bem mais prevalente e patogênico, já que esse fato foi realizado *in vitro*¹⁷ e se concretizou em 2002 com o isolamento de *S. aureus* resistente à vancomicina em dois pacientes que também apresentavam VRE com fenótipo VanA.^{21,22}

Pela sua alta prevalência de casos, é necessário que sejam implementadas medidas de vigilância no pronto-socorro a fim de reduzir a incidência, bem como a disseminação de VRE para outras unidades

do hospital, haja vista que essa unidade funciona como porta de entrada dos pacientes para outros setores do hospital.

Em resumo, o enterococo resistente à vancomicina é um patógeno de progressiva incidência em nosso meio, como já acontece em vários países, sendo importante sua identificação e controle principalmente pelas precauções de barreira e uso adequado de antimicrobianos. As culturas de vigilância são importante recurso associadas às medidas já citadas para tentar evitar maior disseminação do VRE em unidades de risco, como UTI, unidades de transplantes, hemodiálise e unidades de imunodeprimidos.

AGRADECIMENTOS

Ao Sr. Jorge Yamane, do Laboratório Central do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, pelos dados laboratoriais fornecidos.

REFERÊNCIAS

1. Boyce JM. Vancomycin-resistant *enterococcus*. Detection, epidemiology, and control measures. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:367-84.
2. Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, Germanson TP, Gold HS, Durbin L J et al. A hospital epidemic of vancomycin-resistant *Enterococcus*: risk factors and control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:140-7.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of Vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee(HICPAC). *MMWR* 1995;44:1-13.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States, 1997. *MMWR* 1998;46:ii-vii,3-87.
5. Cereda R, Pignatari ACC, Hashimoto A, Sader H. In Vitro antimicrobial activity against Enterococci isolated in a University Hospital in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis* 1997;1(2):83-90.
6. Cereda R, Sader H, Sejas L, Machado A, Zanatta Y, Rego S et al. *Enterococcus faecalis* resistant to vancomycin and teicoplanin (Van A phenotype) isolated from a bone marrow transplanted patient in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2001;5(1):40-6.
7. Dalla Costa LM, Souza DC, Martins LT, Zanella RC, Brandilone MC, Bokermann S et al. Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*: First case in Brazil. *Braz J Infect Dis* 1998;2(3):160-3.
8. Eliopoulos GM, Wennersten CB, Gold HS, Schulin T, Souli M, Farris MG et al. Characterization of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates from the United States and their susceptibility in vitro to dalfopristina-quinupristina. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1088-92.
9. Gold HS, Moellering Jr RC. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996;335:1445-53.
10. Gold HS. Vancomycin-resistant enterococci: mechanisms and clinical observations. *Clin Infect Dis* 2001;33:210-9.
11. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet* 2001;357:1179.
12. Lai KK, Kelley AL, Melvin ZS, Belliveau PP, Fontecchio SA. Failure to eradicate Vancomycin-resistant Enterococci in a University hospital and the cost of barrier precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:647-52.
13. Low DE, Keller N, Barth A, Jones RN. Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 2):S133-45.
14. Montecalvo MA, De Lencastre H, Carraher M, Gedris C, Chung M, VanHorn K et al. Natural history of colonization with Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:680-5.

15. Morris Jr JG, Shay DK, Hebden JN, McCarter Jr RJ, Perdue BE et al. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Establishment of endemicity in a university medical center. *Ann Intern Med* 1995;123:250-9.
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]. Approved standard M2-A6: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 6th ed. Wayne, Pa; 1997.
17. Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992;72:195-8.
18. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Kugler KC, Beach ML. Survey of bloodstream infections attributable to gram-positive cocci: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and Latin America from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33:283-97.
19. Rosemberg J, Jarvis WR, Abbott SL, Vugia DJ. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in San Francisco Bay area hospitals during 1994 to 1998. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:408-12.
20. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari ACC, SENTRY Participants Group (Latin America). SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis* 2004;8(1):25-79.
21. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2000. *MMWR* 2002;26:565.
22. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-Pennsylvania, 2002. *MMWR* 2002;51:902.
23. Winston LG, Bangsberg DR, Chambers 3rd HF, Felt SC, Rosen JI, Charlebois ED et al. Epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* under a selective isolation policy at an urban county hospital. *Am J Infect Control* 2002;30:400-6.