

# RESISTÊNCIA DO STAPHYLOCOCCUS AUREUS AOS ANTIBIÓTICOS EMPREGADOS EM HOSPITAIS DA REDE PÚBLICA DE MANAUS (AM)

## Staphylococcus aureus Resistance To Antibiotics Used In Public Hospitals Of Manaus (AM)

Maria Auxiliadora N. Carvalho,\* Maria Cristina B. Santos,\*\* Spartaco Astolfi Filho,\*\*\* Rose Mary Corrêa Santos,\*\*\*\* Bruna Cecília Neves de Carvalho,\*\*\*\*\* Silvyia Cristina Silva Barreto\*\*\*\*\*

### RESUMO

O *S. aureus*, por conta de seu crescente poder de desenvolver resistência aos diversos antibióticos existentes na prática médica, tem se colocado como um desafio para a área terapêutica. Descrever o seu comportamento na Amazônia se fez necessário pela gravidade das formas clínicas e o nível de resistência encontrado entre as cepas circulantes. Esta pesquisa identificou 55 pacientes com cultura positiva para *S. aureus* no laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), em um período de seis meses, num universo de 847 culturas. Por meio de estudo prospectivo observacional descreveu-se as características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais desses pacientes, fazendo uma análise comparativa entre os pacientes com *S. aureus* de origem comunitária e *S. aureus* hospitalar. Resultados observados: maior incidência em homens (60%), a maioria das infecções ocorreu em área hospitalar (70%), e apenas 16 pacientes contraíram a infecção fora da área hospitalar (comunidade). A infecção mais frequente pelo *S. aureus* hospitalar foi a de pele (30,8%) e pelo *S. aureus* comunitário foi a respiratória (50,0%). O antibiograma mostrou alta resistência aos antibióticos beta-lactâmicos nos dois grupos: comunitário e hospitalar (94,5%), e um maior índice de *S. aureus* meticilina-resistentes (MRSA) entre os pacientes com *S. aureus* hospitalar (61,5%), principalmente entre os pacientes internados nas Unidades de Tratamento Intensivo (70,5%). Do total de 55 pacientes acompanhados, nove (16,4%) foram a óbito, todos por infecção hospitalar (p-valor- 0,05). Nenhum isolado mostrou-se resistente à vancomicina.

**Palavras-chave:** Epidemiologia do hospital, MRSA, *Staphylococcus aureus*, Resistência à Oxacilina.

Endereço para correspondência:

Universidade Federal do Amazonas, Campus Universitário - Coroado; Ala Sul - Bloco G. Avenida General Rodrigo Otávio Jordão Ramos, 3.000 - Fone/Fax: (092) 3305-4018 e (092) 3305-4230

\* Médica pediatra/mestre em Medicina

\*\* Bioquímica/Ph.D

\*\*\* Biólogo/Ph.D

\*\*\*\* Bioquímico/mestre

\*\*\*\*\* Médica

\*\*\*\*\* Acadêmica de Medicina da Universidade Nilton Lins

## ABSTRACT

Given the growing power of *S. aureus* for developing resistance to many existing antibiotics in medical practice, it is now considered as a challenge to the therapeutic area. Describing its behavior in the Amazon Region was necessary due to the severity of clinical forms and the level of resistance found among the circulating strains. This study identified 55 patients with positive culture for *S. aureus* in the Clinical Analysis Laboratory of the Getúlio Vargas University Hospital (HUGV) during a period of six months, in a universe of 847 cultures. Through a prospective observational study the clinical, laboratory, and epidemiological characteristics of these patients was described, conducting a comparative analysis among patients with *S. aureus* from the community and *S. aureus* from the hospital. Results observed: higher incidence in men (60%), with most infections occurring in the hospital (70%), and only 16 patients contracting the infection outside the hospital (community). The most frequent infection by *S. aureus* from the hospital was the skin (30.8%) while *S. aureus* from the Community was respiratory (50.0%). The antibiogram showed high resistance to beta-lactam antibiotics in both groups: community and hospital (94.5%), and a higher rate of *Staphylococcus aureus* methicillin-resistant (MRSA) among hospital patients with *S. aureus* (61.5%), mainly among patients hospitalized in intensive care units (70.5%). Of the 55 patients followed, 9 (16.4%) died, all through nosocomial infection (p-value 0.05). None of the isolates showed resistance to vancomycin.

**Keywords:** Hospital epidemiology, MRSA, *Staphylococcus aureus*, Oxacilin resistance.

## INTRODUÇÃO

O aumento da incidência de infecções pelo *Staphylococcus aureus* tem sido destaque em diferentes publicações nos últimos anos, principalmente pela diminuição progressiva do perfil de sensibilidade aos diferentes antimicrobianos, o que tem levado a verdadeiros dilemas terapêuticos na prática clínica. O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é responsável por mais de 50% das infecções hospitalares estafilocócicas na atualidade. Enquanto o número de antibióticos em pesquisa diminuiu nos últimos anos a resistência às drogas antimicrobianas cresceu de forma assustadora [1-2].

Esse aumento de resistência ao longo dos anos, começando pela resistência à penicilina em 1944 (descoberta em 1929 por Alexander Fleming), resistência essa adquirida pelo seu uso abusivo e indiscriminado, culminou em 1961 com o aparecimento de resistência também

às penicilinas semissintéticas ou meticilinas, mais especificamente a oxacilina, e em 2002 com o aparecimento do *S. aureus* resistente à vancomicina [1-3-4].

Hoje, o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) é considerado um dos mais importantes e perigosos patógenos responsáveis pelas infecções hospitalares em todo o mundo [3-5].

Nos hospitais brasileiros o *S. aureus* é um dos principais germes responsáveis pelas infecções nosocomiais, a prevalências de cepas resistentes à penicilina é de perto de 95% e de cepas resistentes à meticilina (MRSA) varia de 40 a 80% [6-8].

O *S. aureus* (MRSA) tem se tornado ao longo dos anos um grande problema epidemiológico e clínico, haja vista ter saído do ambiente hospitalar para o comunitário, levando a infecções na comunidade [7-9].

Este trabalho visa mostrar a incidência e as características de resistência diante dos antibióticos pelo *S. aureus* comunitário e hospitalar na cidade Manaus-AM.

## MATERIAL E MÉTODOS

Por um período de seis meses (14 de abril de 2005 a 14 de outubro de 2005) identificou-se no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Getúlio Vargas (Manaus-AM) todos os pacientes com cultura positiva para *Staphylococcus aureus* em um universo de 847 culturas. Esses pacientes foram submetidos a um estudo prospectivo observacional desde a sua identificação no laboratório até a alta ou óbito.

Nesses pacientes se fez os diagnósticos epidemiológico, clínico e laboratorial. No diagnóstico epidemiológico se avaliou a idade, o sexo, a raça, a moradia, o grau de instrução e o poder aquisitivo. No diagnóstico clínico considerou-se o tipo de doença estafilocócica, a possível porta de entrada, o grau nutricional, as patologias associadas, o tempo de internação, a alta ou o óbito e quanto ao diagnóstico laboratorial caracterizou-se o perfil de sensibilidade aos antibióticos.

Esses pacientes também foram divididos em dois grupos: pacientes com *S. aureus* hospitalar (aqueles que adquiriram a bactéria após 72h da internação e até sete dias após a alta hospitalar) e pacientes com *S. aureus* comunitário (adquiriram a bactéria na comunidade). As amostras foram obtidas por meio da coleta de sangue para frascos de hemocultura na proporção de 1/10 (sangue/meio de cultura) e as secreções foram colhidas após assepsia e antisepsia e colocadas no meio de Stuart e as pontas de cateteres foram colhidas e colocadas em tubos de ensaio seco, todas as amostras foram enviadas ao setor de microbiologia onde foram processadas.

Cada frasco de hemocultura foi colocado em estufa (BACTEC 9050) a 35 graus Celsius mais ou menos um e após positividade foram semeados em Ágar Sangue e Ágar Eosina azul de Metileno (EMB) e incubados em estufa bacteriológica a temperatura de 35 mais ou menos um grau Celsius.

Quanto às secreções, foram também semeadas em AS e EMB e as pontas de cateter foram

semeadas pelo teste de Maki por meio de rolamento em Ágar Sangue. Após 24h de incubação foram realizadas as visualizações macro e microscópicas, pelo método de Gram. O antibiograma foi realizado pelo método semiautomatizado no Microscan Autoscan 4.

A amostra utilizada na análise foi composta por 55 pacientes portadores de cultura positiva para *S. aureus* procedentes do HUGV (32), Hospital Francisca Mendes (dez), Ambulatório Araújo Lima (sete), Pronto-Socorro 28 de Agosto (quatro) e Maternidade Azilda (dois). O software utilizado foi o programa Epi-info<sup>™</sup> versão 3.3 for Windows e para a análise das variáveis e associações o Teste Qui-quadrado de Pearson e o Teste de Fisher ao nível de 5% de significância [10].

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas sob o número 018/2005.

## RESULTADOS

Dos 55 pacientes analisados com cultura positiva para *S. aureus*, 60% eram do sexo masculino e 58,2% pertenciam à raça branca. As faixas etárias mais atingidas foram entre 21 e 35 anos (27,3%) e mais de 65 anos (27,3%) com uma média de 43,8 anos ( $\pm 25,0$  DP); 90,9% dos participantes ganhavam até dois salários mínimos, com uma média de 1,7 salário mínimo ( $\pm 2,8$  DP); 70,9 possuíam ensino fundamental, 94,5% moravam em casas de um a três cômodos. Dos 55 pacientes, 46 (83,6%) estavam internados e nove (16,4%) só receberam tratamento ambulatorial.

A doença estafilocócica mais frequente foi a infecção de pele (34,5%), seguida da infecção de vias aéreas (32,7%). A principal porta de entrada foi a pele: 56,4%, seguida das vias aéreas (32,7%). As principais patologias associadas foram Diabetes Mellitus (18,4%) seguido de Câncer (15,8%). O resultado do antibiograma (Tabela 1) mostrou alta resistência aos antibióticos  $\beta$  lactâmicos 94,5% e uma alta incidência de cepas MRSA (47,3%). De uma

maneira geral, houve uma resistência global aos antibióticos testados perto de 39,2%, esse resultado foi explicado pelo maior percentual de pacientes com *S. aureus* hospitalar do que com *S. aureus* comunitário (p-valor = 0,596%).

Observou-se também que dos 55 pacientes, 46 (83,6%) necessitaram internação hospitalar (p-valor = 0,0000018 < 0,05) (Tabela 2). Dos sete pacientes internados em UTI, cinco (71,4%) eram portadores de cepas MRSA (Gráfico 1).

ANTIBIÓTICO	RESULTADO ANTILOGRAMA							TOTAL %
	R1	%R	S2	%2	%S	I3	%I	
Amoxicilina	27	49,1	28	50,9	0	0,0	55	100,0
Ampicilina	52	94,5	3	5,5	0	0,0	55	100,0
Cefazolina	27	49,1	28	50,9	0	0,0	55	100,0
Cloranfenicol	11	20,0	44	80,0	0	0,0	55	100,0
Ciprofloxacina	24	43,6	31	56,4	0	0,0	55	100,0
Clindamicina	23	41,8	32	58,2	0	0,0	55	100,0
Eritromicina	34	61,8	21	38,2	0	0,0	55	100,0
Gentamicina	25	45,5	30	54,5	0	0,0	55	100,0
Imipenem	26	47,3	29	52,7	0	0,0	55	100,0
Levofloxacina	21	38,2	31	56,4	3	5,5	55	100,0
Linezolid	0	0,0	46	100,0	0	0,0	46	100,0
Nitrofurantoína	11	20,0	44	80,0	0	0,0	55	100,0
Oxacilina	26	47,3	29	52,7	0	0,0	55	100,0
Penicilina	52	94,5	3	5,5	0	0,0	55	100,0
PIP-Tazo	1	4,3	22	95,7	0	0,0	23	100,0
Rifampicina	7	12,7	48	87,3	0	0,0	55	100,0
Synercid	2	4,3	44	95,7	0	0,0	46	100,0
Tetraciclina	23	41,8	28	50,9	4	7,3	55	100,0
Sulfa	20	36,4	35	63,6	0	0,0	55	100,0
Vancomicina	0	0,0	55	100,0	0	0,0	55	100,0
TOTAL	412	39,2	631	60,1	7	0,7	1.050	100,0

R1 - número de resistência; S2 - número de sensibilidade; I2 - número de sensibilidade intermediária.

R% - percentual de resistência; S% - percentual de sensibilidade; I % - percentual de sensibilidade intermediária.

**Tabela 1** - Resultado do antibiograma dos pacientes com cultura positiva para o *S. aureus* detectados no laboratório do HUGV, no período de 14 de abril a 14 de outubro de 2005 em Manaus-AM.

GRUPOS						
INTERNAÇÃO	COMUNITÁRIO		HOSPITALAR		TOTAL %	
	FREQ.	%	FREQ.	%	FREQ.	%
Sim	7	43,8	39	100,0	46	83,6
Não	9	56,3	0	0,0	9	16,4
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>	<b>55</b>	<b>100,0</b>
P-valor = 0,0000018.						

**Tabela 2** - Distribuição do grupo de pacientes com cultura positiva para *S. aureus* segundo Internação Hospitalar ou Tratamento Ambulatorial, que foram detectados no Laboratório de Análises Clínicas do HUGV.

Do total de pacientes, 16 eram portadores de *S. aureus* comunitário e não houve óbito nesse grupo; por outro lado, dos 39 pacientes com *S. aureus* hospitalar, nove (23,1%) foram a óbito (Tabela 3).

Ao se avaliar o percentual de resistência à oxacilina no grupo com *S. aureus* hospitalar, o nível de cepas MRSA foi de 61,5%. Dos nove pacientes que faleceram, cinco (55,6%) eram portadores de cepas

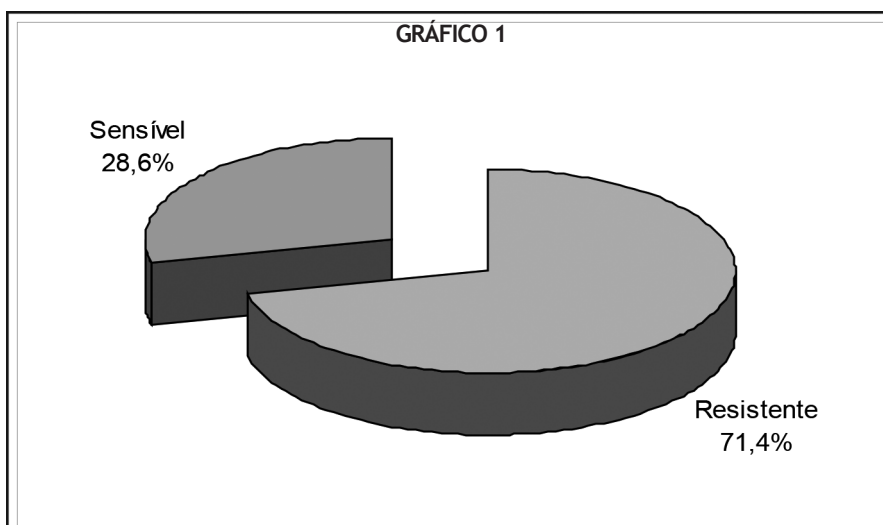
MRSA (Gráfico 1). Do total de pacientes, 16 eram portadores de *S. aureus* comunitário e não houve óbito nesse grupo; por outro lado, dos 39 pacientes com *S. aureus* hospitalar, nove (23,1%) foram a óbito (Tabela 3).

Ao se avaliar o percentual de resistência à oxacilina no grupo com *S. aureus* hospitalar, o nível de cepas MRSA foi de 61,5%. Dos nove pacientes que faleceram, cinco (55,6%) eram portadores de cepas MRSA (p-valor = 0,428), (Tabela 4).

Ao se avaliar óbito X tempo de internação, observou-se que 100% dos pacientes que estiveram internados por mais de 84 dias faleceram (p-valor = 0,32). O tempo de permanência hospitalar foi em média 29,8 dias ( $\pm 34,9\%$  DP), o aumento do tempo de internação foi diretamente proporcional à morbi-mortalidade a tal ponto que os três pacientes, que tiveram um tempo de internação superior a 84 dias, faleceram.

GRUPOS					
ÓBITO	COMUNITÁRIO		HOSPITALAR		TOTAL %
	FREQ.	%	FREQ.	%	
Sim	0	0,0	9	23,1	9 16,4
Não	16	100,0	30	76,9	46 83,6
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>	<b>45 100,0</b>
P-valor = 0,033					

**Tabela 3** - Distribuição segundo a incidência de óbito entre os dois grupos (comunitário e hospitalar) dos pacientes com cultura positiva para o *S. aureus* detectados no Laboratório de Análises Clínicas do HUGV.



GRUPOS					
ÓBITO	SENSIBILIDADE A OXICILICINA				TOTAL %
	Resistente %		Sensível%		
Sim	5	55,6	4	44,4	9
Não	21	45,7	25	54,3	46
<b>TOTAL</b>	<b>26</b>	<b>47,3</b>	<b>29</b>	<b>52,7</b>	<b>55</b>
P-valor = 0,033					

**Tabela 4** - Cruzamento entre óbito e cepas de *S. aureus* MRSA e cepas de *S. aureus* MSSA, nos pacientes com cultura positiva para *S. aureus* detectados no Laboratório de Análises Clínicas do HUGV, no período de 14 de abril a 14 de outubro de 2005, em Manaus-AM.



## DISCUSSÃO

No Brasil, o *S. aureus* tem sido um dos principais responsáveis pelas infecções nosocomiais, e a prevalência de cepas MRSA tem se mostrado um das principais responsáveis pelo aumento dessa prevalência que chega a atingir níveis de 40 a 80% principalmente em grandes hospitais [7-14], essas cepas são geralmente resistentes a inúmeros antibióticos como: aminoglicosídeos, cloranfenicol, lincomicina, macrolídeos, quinolonas, sulfametoxazol-trimetoprim e tetraciclina, com grande sensibilidade somente a rifampicina [8-12-13-].

Na Amazônia, o número dos clones de cepas MRSA foi extremamente elevado, atingindo níveis de 61,5%, principalmente nas UTIs, aonde dos sete pacientes internados, cinco ou 71,4% eram portadores de cepas MRSA. Em todo o mundo, o *S. aureus* é responsável por mais de 50% das infecções hospitalares [3-18-20]. No Brasil, a situação tem se tornado cada vez mais séria pelo limitado uso de procedimentos microbiológicos-padrão nos hospitais [11], e também por conta do uso empírico de agentes antimicrobianos [17-19-21].

Vale ressaltar ainda que, neste estudo, 53,5% dos pacientes internados possuíam cepas MRSA e dos pacientes que foram a óbito (55,6%) possuíam estas cepas.

A disseminação de clones de cepas MRSA tem ocorrido de forma endêmica em vários hospitais brasileiros, da América do Sul e Europa [5-14-15-16-18].

No país, além de São Paulo, já existem casos descritos de *S. aureus* com resistência intermediária à Vancomicina (VISA) com MIC  $\geq 8\mu\text{g/ml}$ , e resistentes à Vancomicina (VRSA) com MIC  $\geq 32\mu\text{g/ml}$ , também no Rio de Janeiro [19-22-23]. Ressalta-se que neste estudo não se detectou *S. aureus* resistente à vancomicina.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma forma me ajudaram a concretizar este trabalho, à minha família pela paciência e a Deus pela persistência.

## REFERÊNCIAS

- 1 - Rossi F, Andreazzi DB. Resistência Bacteriana Interpretando o Antibiograma. São Paulo: Atheneu; 2005.
- 2 - Von Eiff, C Becker K. Machka K. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. The New England Journal of Medicine. 2001; 344: 11-16.
- 3 - Teixeira LA, Resende CA, Ormonde L.R et al. Geografic spread of endemic multiresistant *Staphylococcus aureus* clone in Brazil. J. Clin Microbiol. 1995; 33: 2400-4.
- 4 - Ayliffe GAJ, Buckles A, Casewell MW et al. Revised guidelines for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. J. Hosp Infect. 1998; 39: 253-290.
- 5 - Melter O, Sanches IS, Schindler J et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone types in the Czech Republic. J. Clin. Microbiol. 1999; 798-893.
- 6 - Pannuti CS, Grinbaum RS. An overview of nosocomial infection control in Brazil. Infect Control Hosp Epidemiol. 1995; 16: 170-4.
- 7 - Wey SB. Infection control in a country with annual inflation of 3,600%. Infect Control Hosp Epidemiol. 1995; 16: 175-178.
- 8 - Rezende EM, Couto BRGMC, Starling CEF, Modena CM. Prevalence of nosocomial infections in general hospital in Belo Horizonte. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1998; 19: 872-6.
- 9 - Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? Emerg Infect. Dis. 2001; 7: 178-82.

- 10 - Abrango HG. Bioestatística Teórica e Computacional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
- 11 - Gontijo Filho PP. Definições de infecções hospitalares sem a utilização de critérios microbiológicos e sua consequência na vigilância epidemiológica no Brasil. *News Lab.* 2002; 53: 120-124.
- 12 - Oliveira GA, Levy CE, Mamizuka EM. Study of the resistant profile of 626 strains of *Staphylococcus aureus* in Brazilian hospitals from September 95 to June/97. *J. Bras. Patol.* 2000; 36(3): 147-156.
- 13 - Corso A, Sanches IS, Sousa MA et al. Spread of a methicillin-resistant and multiresistant epidemic clone of *Staphylococcus aureus* in Argentina. *Microb Drug Resist.* 1998; 4: 277-88.
- 14 - Oliveira GA, Faria JB, Levy CE, Mamizuka EM. Characterization of the Brazilian Endemic Clone of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from Hospitals Throughout Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2001; 5(4): 163-170.
- 15 - Melo GB, Melo MC, Gama AP, Carvalho KS, Jesus TC, Bonetti AM and Filho PPG. Analyses of the genetic diversity of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Brazilian Journal of Microbiology.* 2005, 36: 126-130.
- 16 - Center For Diseases Control And Prevention. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 1997, 46: 765-766.
- 17 - Couto HG, Leles CCV, Lima HV, Assunção UF, Ribas RM, Diogo Filho A, Gontijo Filho PP. Vancomycin use in a Brazilian university hospital. Comparison with hospital infection control practices advisory Committee guidelines. VI Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, Rio de Janeiro; 1998. p. 188.
- 18 - Del'Alamo I, Huband MD. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci and characterization of isolates with reduced susceptibility to glycopeptides. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1999; 34: 185-191.
- 19 - Lutz I, Machado A, Kuplie N, Barth AL. Clinical failure of vancomycin treatment of *Staphylococcus aureus* infection in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.* 2003; 7(3): 224-228.
- 20 - Nunes APF. *Staphylococcus coagulase-negativos: diferenciação em espécies, diversidade genômica de espécies resistentes à oxacilina e determinação da susceptibilidade a glicopeptídeos.* Rio de Janeiro; 2000. 97 p. (Máster Th Mamizuka EM. Isolation in Brazil of an osocomial *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2001; 22: 443-448.
- 22 - Laley RT, Lanz E, Schrock CG. Rapid control of an outbreak of *Staphylococcus aureus* on a neonatal intensive care department using standard infection control practices and nasal mupirocin. *J. Infec. Control.* 2004; 32: 44-47.
- 23 - Tenover EC. VRSA, VISA and GISA: the dilemma behind the name game. *Clin. Microbiol. Newsl.* 2000: 22: 49-52.