

## PERFIL DE SENSIBILIDADE E RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS* EM UM HOSPITAL PÚBLICO

Amanda Adir de Oliveira Serafim<sup>1</sup>, Ananda Maria Alves de Oliveira<sup>1</sup>, Isabella Christina Moreira Xavier<sup>1</sup>, Claudine de Menezes Pereira Santos<sup>2</sup>

1- Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Vale do Rio Doce- UNIVALE; Governador Valadares, MG, Brasil. 2- Professora do curso de Farmácia da Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE; Governador Valadares, MG, Brasil.

**RESUMO:** O *Staphylococcus* é um gênero de relevância na prática clínica, é responsável por um grande número de infecções nosocomiais que atinge vários órgãos. Nesse sentido, o uso incorreto de antimicrobianos corrobora para um perfil de resistência bacteriana que ocasiona diversos impactos na saúde da população. O presente estudo tem como objetivo avaliar as resistências dos isolados do gênero *Staphylococcus* em um Hospital Público. Foram avaliadas todas as culturas dos meses de Setembro a Novembro de 2018, totalizando 820 amostras. As culturas foram realizadas pelo método automático no equipamento BD Phoenix® (Becton & Dickinson). Do total de 820 amostras, 28 foram positivas para *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), 25 positivas para *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), 26 positivas para *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*), 3 positivas para *Staphylococcus saprophyticus* (*S. Saprophyticus*) e 22 para *Staphylococcus Coagulase-Negativo* (SCoN). As maiores taxas de resistência foram para Ampicilina e Penicilina, com resultados superiores a 90% em todos os gêneros. As menores taxas de resistências em todos os gêneros foram para Minociclina, com resultados inferiores a 5%. É importante a realização do Teste de Susceptibilidade aos antimicrobianos, que fornecem informações de sensibilidade e resistência para cada cepa do micro-organismos isolado, orientando o qual antimicrobiano mais indicado para o tratamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** resistência, *Staphylococcus*, antimicrobiano, infecção hospitalar.

**ABSTRACT:** *Staphylococcus* is a genus of relevance in clinical practice. It is responsible for a large number of nosocomial infections that affect various organs. In this sense, the incorrect use of antimicrobials corroborates a bacterial resistance profile that causes several impacts on population health. The present study aims to evaluate the resistance of isolates of the genus *Staphylococcus* in a public hospital. All cultures were evaluated from September to November 2018, totaling 820 samples. Cultures were performed by the automated method on the BD Phoenix® equipment (Becton & Dickinson). From a total of 820 samples, 28 were positive for *Staphylococcus aureus*, 25 positive for *Staphylococcus epidermidis*, 26 positive for

*Staphylococcus haemolyticus*, 3 positive for *Staphylococcus saprophyticus* and 22 positive for *Staphylococcus coagulase-negative*. The highest resistance rates were for Ampicillin and Penicillin, with results greater than 90% in all genders. The lowest resistance rates in all genders were for Minocycline, with results below 5%. It is important to perform the antimicrobial susceptibility test, which provide sensitivity and resistance information for each strain of the isolated microorganisms, guidinh which antimicrobial is most suitable for treatment.

**KEY WORDS:** resistance, *Staphylococcus*, antimicrobial, nosocomial infection.

## INTRODUÇÃO

As bactérias são organismos procarióticos unicelulares, encontrados em quase todas as partes da Terra. Elas são vitais para os ecossistemas do planeta. Algumas espécies podem viver em condições realmente extremas de temperatura e pressão [1].

O organismo está cheio de bactérias; na verdade, estima-se que contenha mais bactérias que as células humanas. A maioria das bactérias encontradas no corpo não causam danos, pelo contrário, algumas são benéficas; apenas um número relativamente pequeno de espécies causam doenças, entre elas estão as bactérias do gênero *Staphylococcus* [2].

Frequentemente encontradas na pele e mucosas do homem e de outros animais, o gênero de bactérias *Staphylococcus*, são membros da família *Microcaceae*, pertencentes ao grupo dos cocos gram-positivos, caracterizadas pela forma esférica, que se apresentam isolados ou em cachos [3]. O *S. aureus* é o patógeno com maior relevância nesse gênero, principal causador de infecções simples (infecções cutâneas e intoxicações alimentares), e manifestações clínicas graves (meningite, septicemia, pneumonia, endocardite e outras). Apresentam alta capacidade de resistência aos medicamentos antimicrobianos.

De acordo com a OMS (Organização Mundial da Saúde), a resistência bacteriana representa um grande transtorno para a saúde pública [4]. Tal problemática tem se tornado uma preocupação, visto as graves consequências que este efeito pode acarretar, especialmente em pacientes hospitalizados, por estarem mais vulneráveis a adquirir uma infecção [5].

O *S. aureus* demonstrou um grande poder de adaptação aos agentes antimicrobianos, adquirindo resistência passo a passo a todos os antibióticos disponíveis para o tratamento das infecções que causa. Existem três mecanismos de resistência aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos em *S. aureus*: resistência mediada por enzimas (penicilinases ou  $\beta$ -lactamases) que desativam o antibiótico; resistência intrínseca, que não é devida à inativação do medicamento e é responsável pela resistência à meticilina; e modificação de proteínas de ligação à penicilina (PBPs). Além disso, o *S. aureus* pode expressar o fenômeno da tolerância, no qual ocorre uma dissociação das ações inibitórias e bactericidas dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. Desses, o

mecanismo mais importante é a resistência intrínseca que provavelmente é mais complexa, pois vários fatores também podem afetar sua expressão [6].

O sistema de saúde tem um elevado gasto financeiro em decorrência dessas patologias, seja com as aquisições de medicamentos antimicrobianos de alto custo, internações de pacientes infectados ou até despesas com os profissionais da área. A maioria dos estafilococos se espalha através do contato pele a pele: “um médico, enfermeiro, outro profissional de saúde ou até mesmo visitantes podem conter estafilococos no corpo e depois transmiti-los ao paciente” [2].

Diversas são as causas decorrentes para o aumento de cepas resistentes, sendo elas: a utilização indiscriminada e/ou inadequada de antimicrobiano; as terapias empíricas sugeridas pela comunidade; o descarte de antimicrobianos no meio ambiente; a utilização de fármacos para o crescimento de animais em produção [7].

Destarte, esta pesquisa analisou o perfil de sensibilidades e resistência a antibióticos do gênero *Staphylococcus spp.* dos isolados clínicos de um hospital público localizado na região Leste de Minas Gerais.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Foram realizadas pelo método automatizado, pelo equipamento BD Phoenix® (Becton & Dickinson), com identificação e teste de suscetibilidade aos antimicrobianos (TSA) realizados por meio de painéis testes. Foram computados as espécies isoladas, resultados do TSA e a expressão do mecanismo de resistência da cepa isolada. Para análises dos resultados, foi utilizada uma planilha do programa Microsoft Excel, a realização dos testes estatísticos.

Este estudo foi realizado no Hospital Municipal Governador Valadares. A cidade, situada no Leste de Minas Gerais, possui 263.689 habitantes que se encontram distribuídos em mais de 100 bairros da região urbana e mais de 10 distritos em áreas da zona rural [8].

O Hospital é de gestão pública, sendo todos os leitos destinados ao Sistema Único de Saúde (SUS), referência da Macrorregião Leste, atendendo a população em torno da cidade. A instituição é de atenção terciária e realiza atendimentos de média e alta complexidade, sendo referência em atendimento secundário a gestação de alto risco e neonatologia, com um total de 231 leitos.

O presente estudo teve como parâmetro populacional todas as amostras de culturas do Laboratório de Microbiologia, com resultados positivos para o gênero *Staphylococcus*, dos pacientes internados no hospital, durante o período de setembro a novembro/2018.

A fonte de dados nesta etapa da pesquisa foram os registros do Laboratório de Microbiologia, onde cadastra-se as culturas, datas, tipo de amostras clínicas.

## ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto segue os preceitos éticos de acordo Resolução 466/2012 da CONEP. Os dados foram coletados mediante a autorização do secretário de saúde, pelo pesquisador responsável, armazenando-os em seu computador pessoal, ficando sob sua responsabilidade. Todos os dados serão mantidos sob sigilo. Os pacientes não serão identificados e, adotou o uso apenas do número de seu registro de internação.

## RESULTADOS

Foram analisadas 820 amostras, sendo isolados 104 do gênero *Staphylococcus spp.* As cepas SCoN, *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* e *S. Saprophyticus*, foram provenientes dos isolados clínicos: secreção de feridas de sítio cirúrgico, intra abdominais, escaras, abscessos, drenos, urina, ponta de cateter, sangue, líquidos corporais, fragmentos ósseos, secreções do trato respiratório, tecido e corpo estranho.

A resistência individual verificada em *S. aureus* foi mais elevada à penicilina (96,3%), ampicilina (92,31%), eritromicina (71,43%), clindamicina (64,29%) e oxacilina (46,43%). Por outro lado, a menor taxa foi verificada para tetraciclina (0%), daptomicina e minociclina (3,57%), trimetoprim e sulfametoxazol (3,85%) e linezolida (7,14%).

Quanto à resistência verificada no *S. epidermidis*, observou-se que a mais elevada foi à penicilina e ampicilina (100%), oxacilina (80%), eritromicina (69,57%), sulfametoxazol-trimetoprim (68%) e à clindamicina (58,33%). Em outra análise, a maior taxa de sensibilidade foi verificada para linezolida, minociclina e tetraciclina (100%), vancomicina (92%), daptomicina (84%) e rifampicina (80%).

No que diz respeito ao *S. haemolyticus*, verificou-se que a resistência individual apresentou altas taxas à ampicilina, ceftaroline, oxacilina, penicilina e tigeciclina (100%), eritromicina (95,45%) e clindamicina (52,17%). Em contrapartida, as maiores sensibilidades foram averiguadas para tetraciclina (100%), daptomicina (96,15%), minociclina (95,65%), rifampicina (92,31%), linezolida (92%) e vancomicina (88,46%).

Quanto ao *S. saprophyticus*, apurou-se que a resistência individual resultou em altas taxas para ampicilina, oxacilina e penicilina (100%). Por conseguinte, as menores taxas foram aferidas para eritromicina e sulfametoxazol-trimetoprim (33,33%). Além disso, observou-se que para clindamicina, daptomicina, linezolida, minociclina, rifampicina e vancomicina, a sensibilidade foi de 100%.

Para as demais espécies de SCoN, constatou-se que para ampicilina e penicilina 100% das cepas isoladas foram resistentes, seguidas por oxacilina (71,43%), eritromicina (68,18%), clindamicina e tigeciclina (50%). Outrossim, as menores taxas de resistências se deram para ceftaroline e minociclina (0%), linezolida (4,55%) e vancomicina (9,52%).

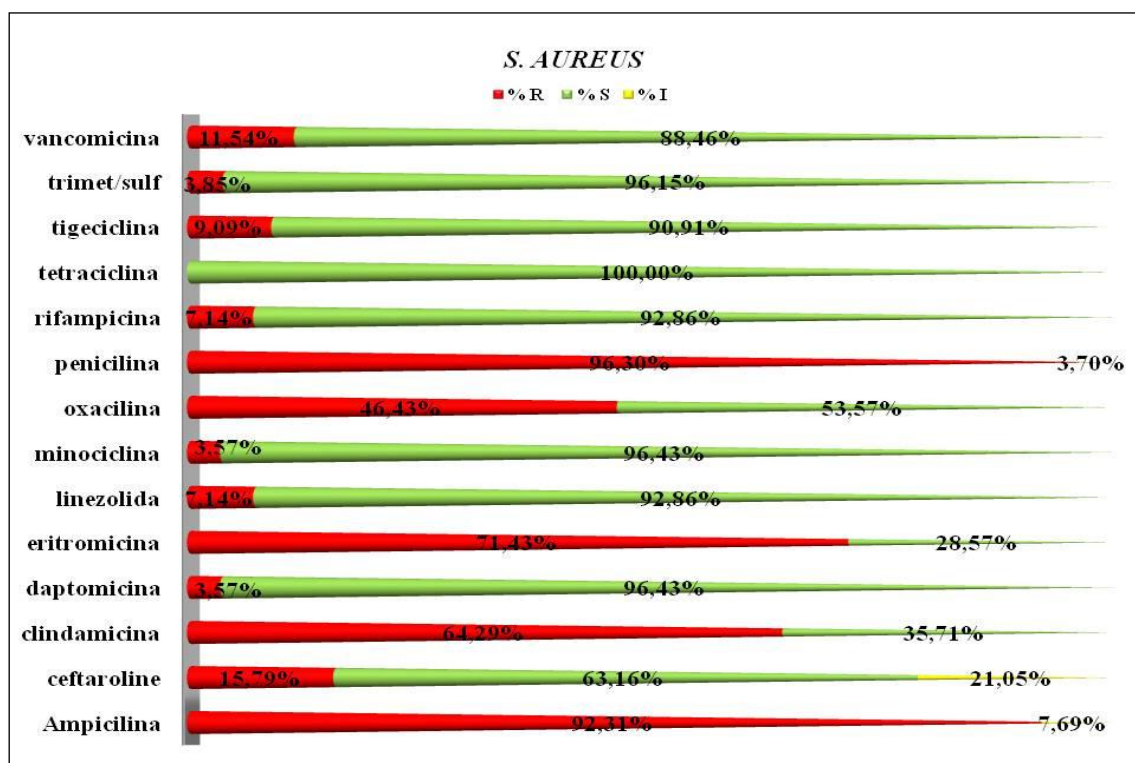


Figura 1: Perfil de Susceptibilidade para *S. aureus*. **R**: resistente; **S**: sensível; **I**: intermediário.

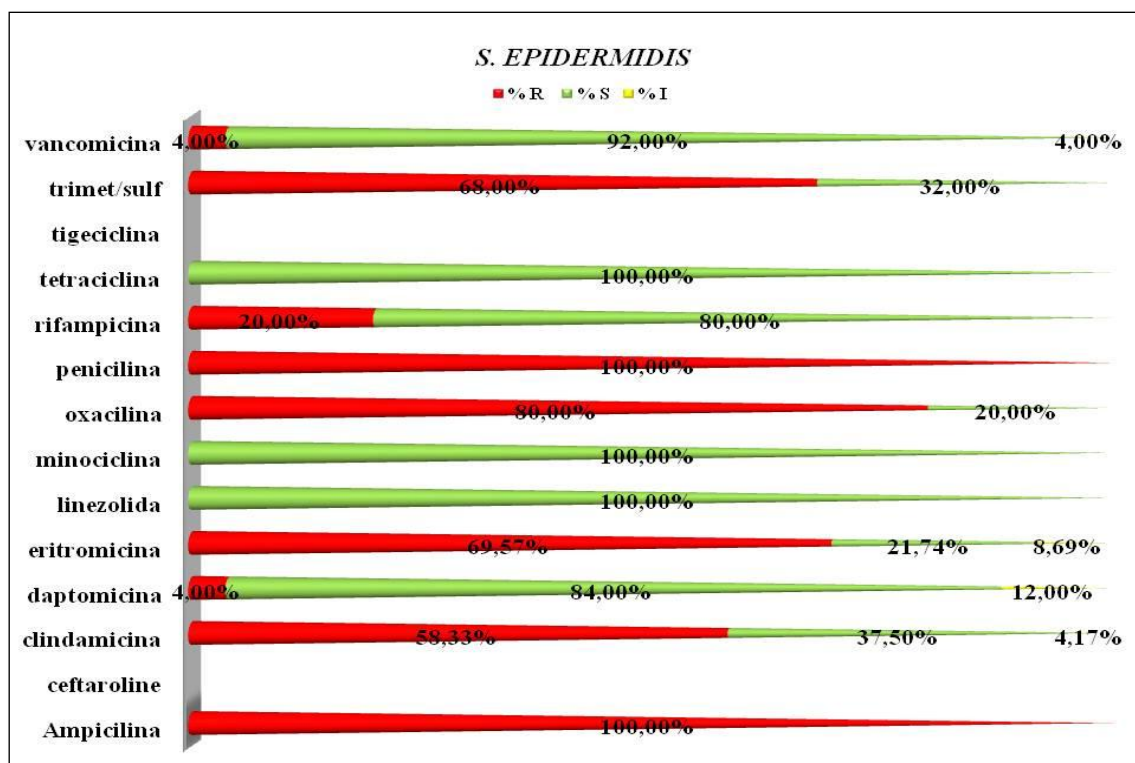


Figura 2: Perfil de Susceptibilidade para *S. epidermidis*. **R**: resistente; **S**: sensível; **I**: intermediário.

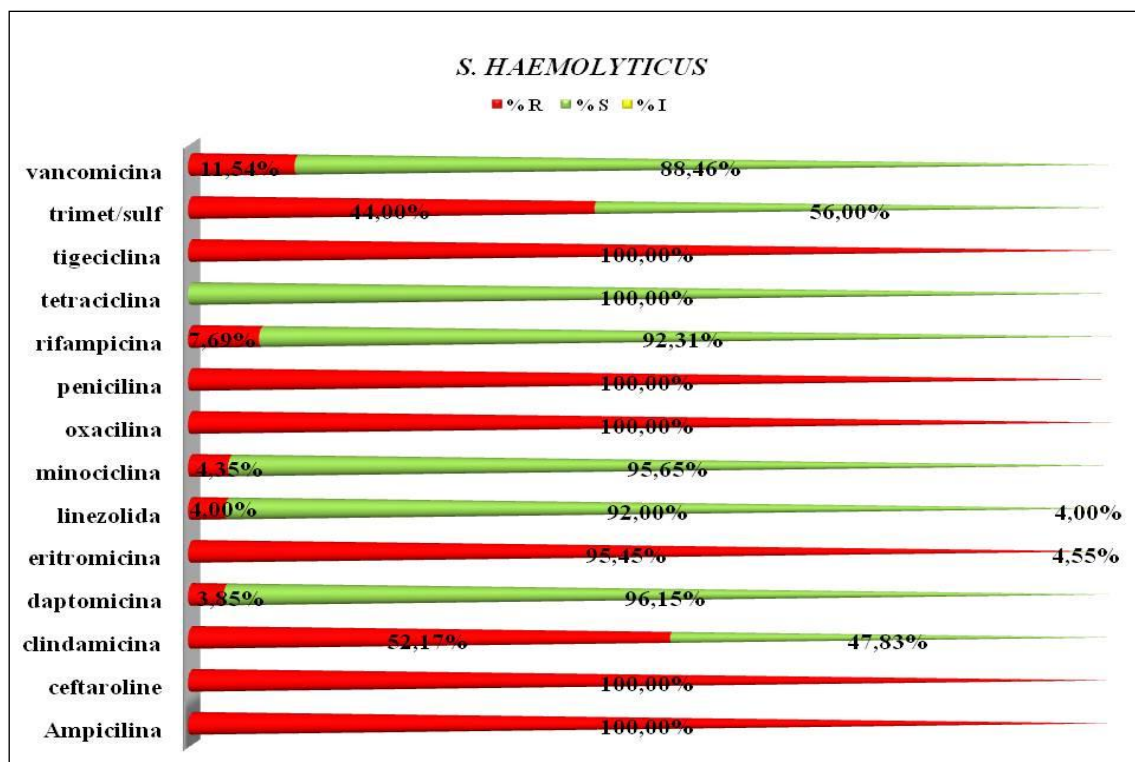


Figura 3: Perfil de Susceptibilidade para *S. haemolyticus*. **R**: resistente; **S**: sensível; **I**: intermediário.



Figura 4: Perfil de Susceptibilidade para *S. saprophyticus*. **R**: resistente; **S**: sensível; **I**: intermediário.

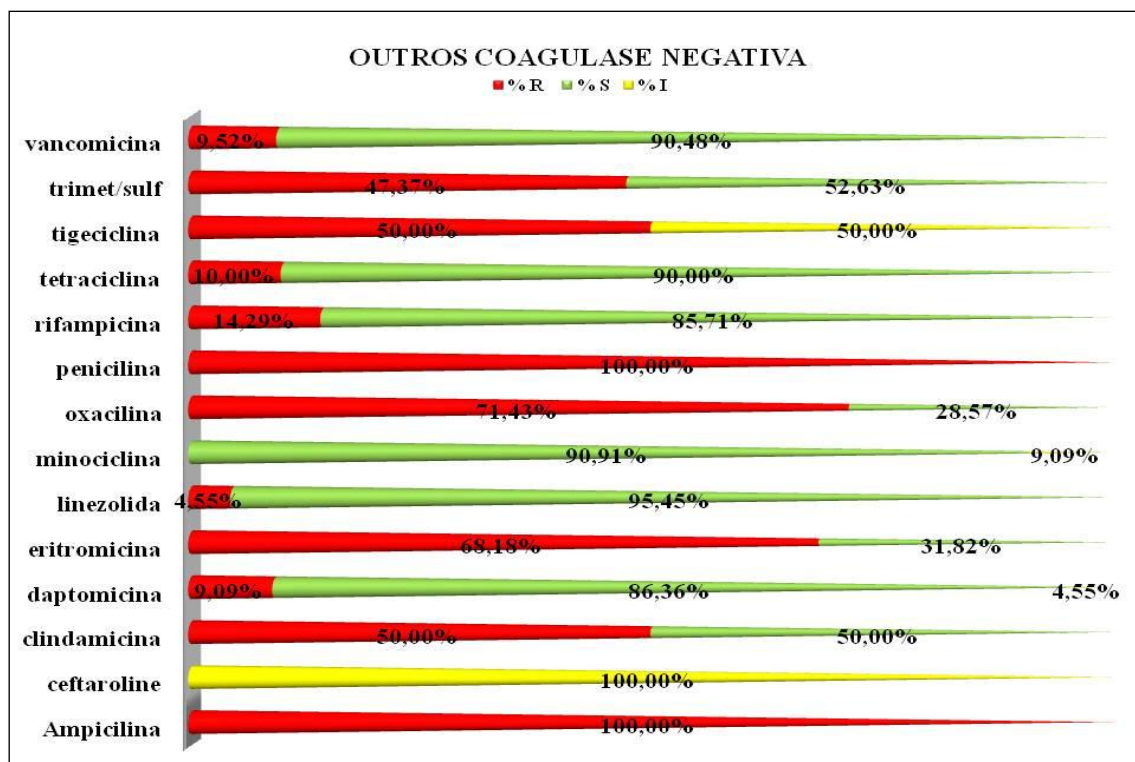


Figura 5: Perfil de Susceptibilidade para *SCoN*. **R**: resistente; **S**: sensível; **I**: intermediário.

## DISCUSSÃO

Altos índices de resistência individual entre os isolados do gênero *Staphylococcus* às drogas antiestafilocócicas foram averiguadas neste estudo, o que restringe a utilidade desses fármacos como tratamento empírico nas infecções [9]. Conforme os dados apresentados observou-se que ocorreram valores elevados de resistência às Penicilinas pelas diversas estirpes estudadas.

A resistência às Penicilinas tem se tornado cada vez mais comum no âmbito hospitalar, ocasionando surtos de infecções nesses locais, sendo causa de altas taxas de morbidade e mortalidade em todo mundo, o que está de acordo com outros estudos [10,11]. Tal fato é dado pela capacidade do microorganismo produzir a enzima betalactamase que inativa o anel betalactâmico da penicilina, por meio de hidrólise [12].

A partir da década de 60, com o desenvolvimento da meticilina e oxacilina, drogas não susceptíveis à ação da betalactamase, começaram a ser utilizadas para tratamento de infecções por estafilococos como alternativa terapêutica. No entanto, anos após essa descoberta, foram identificadas cepas de *S. aureus* resistentes à oxacilina (ORSA).

A resistência do *Staphylococcus* à oxacilina, indica também resistência a outros betalactâmicos tais como penicilinas e carbapênicos, que provém do mesmo mecanismo de ação, que é a presença do gene *mecA* [13]. Desse modo, no estudo foram detectadas altas taxas

de resistência tanto às penicilinas, quanto à oxacilina, o que está em consonância com a literatura.

A elevada sensibilidade à daptomicina averiguada neste estudo corrobora com a bibliografia, tendo em vista que esse fármaco é considerado substituto no tratamento de infecções graves por ORSA e SCoN, como por exemplo, endocardite infecciosa e contaminações profundas de partes moles [14]. Tal efeito se dá pela ação bactericida no rompimento da membrana celular por intermédio de uma ligação de cálcio.

A linezolida e a tigeciclina apresentam-se como alternativas terapêuticas de substituição ao uso massivo da vancomicina em âmbito hospitalar, com objetivo de evitar o desenvolvimento de resistência a esse fármaco. Embora os valores encontrados nesta pesquisa tenham sido relativamente baixos para o perfil de resistência da linezolida, tal achado é alarmante, uma vez que essa molécula é nova no que diz respeito ao seu uso, indicada para diversas patologias no qual o agente etiológico é o ORSA. No que tange ao uso da tigeciclina, que é um derivado semi-sintético das tetraciclina, os achados para o *S. haemolyticus* são preocupantes, já que apresentaram um perfil de resistência de 100% e esse é um antimicrobiano viável no tratamento de infecções originadas por ORSA [15,16,17].

A elevada sensibilidade à vancomicina encontrada neste estudo, mostra-se como uma alternativa eficaz para o tratamento das infecções por ORSA. Porém, em 2001, foram observadas a existência de cepas com sensibilidade reduzida a esse fármaco em um Hospital Brasileiro e, em junho de 2002, nos Estados Unidos foram identificadas cepas resistentes a esse medicamento, denominadas *S. aureus* resistente a vancomicina (VRSA) [18,19,20]. Portanto, o monitoramento quanto ao uso excessivo dessa droga deve ser realizado periodicamente a fim de reduzir as chances de aparecimento de um possível perfil de resistência.

No estudo foram observadas altas taxas de resistência à eritromicina e clindamicina, com níveis superiores a 50% para a maioria das espécies, com exceção do *S. saprophyticus*; sabe-se que esse mecanismo se dá pela metilação do sítio alvo do ribossomo bacteriano e é mediada pelos genes *erm*. A alteração do sítio alvo ocasiona em resistência à eritromicina, clindamicina e estreptogramina do grupo B [21,22].

De acordo com os dados levantados, o percentual de resistência à classe das tetraciclina apresentaram-se baixos em todas as espécies do gênero estafilococos, com resultados inferiores a 10%. Entretanto, outros estudos relataram que para essa classe, o número de amostras resistentes ultrapassaram 80% [23,24]. Vários fatores podem influenciar na contradição dos resultados, tais como: a região, assepsia inadequada dos profissionais da saúde e o clima.

Os resultados encontrados neste estudo para o Sulfametoxazol-trimetoprim apresentaram resistência significativa para todas as espécies isoladas, exceto para *Staphylococcus aureus*, no qual a sensibilidade foi alta. Quanto a sensibilidade averiguada para o *Staphylococcus aureus*, esse resultado mostra-se condizente com a bibliografia, tendo em



vista que o medicamento é eficaz para essa espécie resistente à penicilina. Conquanto, os números do estudo contradizem a literatura nos achados de *S. epidermidis*, uma vez que esse fármaco é indicado para infecções causadas por esse e teve apresentação de perfil de resistência superior a 60% [25,26].

## CONCLUSÃO

A visão geral deste estudo permitiu observar a importância de se realizar a escolha adequada de antimicrobianos, evitando-se optar por terapias empíricas, uma vez que fármacos utilizados no tratamento de infecções por microrganismos do gênero *Staphylococcus* mostraram-se resistentes a essas drogas, reforçando a necessidade de diagnósticos precisos.

Ademais, os profissionais de saúde devem refletir a respeito das consequências alarmantes ocasionadas pelo uso incorreto de antimicrobianos, haja vista os prejuízos sobre a vida humana devido à resistência bacteriana.

Outrossim, apesar das diversas recomendações encontradas na literatura, ainda não há concordância sobre a elaboração de protocolos eficazes na contenção da resistência bacteriana com foco hospitalar. Por isso, propõe-se que estudos contínuos sejam realizados, com propósito de controlar infecções e índices de resistência na instituição, a fim de reduzir os custos nos tratamentos.

## REFERÊNCIAS

- 1 Monteiro AP. Resistência Adquirida a Quinolonas em *Enterobacteriaceae* isoladas de suiniculturas [Monografia]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2013.
- 2 Dias DJA. Estudo dos Principais Mecanismos de Resistência aos Antibióticos  $\beta$ -lactâmicos em Bactérias Patogênicas de Gram negativo (tese). Lisboa: Universidade Nova de Lisboa, 2009.
- 3 Bernardes RC, Jorge AOC, Leão MVP. Sensibilidade à oxacilina, vancomicina e teicoplanina de *Staphylococcus* Coagulase-positivos isolados de pacientes hospitalizados em São José dos Campos. Revista Biociências 10: 73-78, 2004
- 4 OPAS-OMS Brasil. Resistência aos antibióticos. Brasil; 2017. [Acesso em 31/05/2019]. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5664:folha-informativa-resistencia-aos-antibioticos&Itemid=812](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5664:folha-informativa-resistencia-aos-antibioticos&Itemid=812)

5 Silveira GP, Faruk JCG, Sá MM, Terenzi H (2006) Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. Quím. Nova [online]. 29(4) 844-855.

6 Filho NA, Rouquayrolm MZ. Introdução à epidemiologia. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

7 Carneiro LC, Carvalhares TT, Pesquero MA, Quintana RC, Feitosa SB, Filho JE, Oliveira MAC. Identificação de bactérias causadoras de infecção hospitalar e avaliação da tolerância a antibióticos. Rev NewsLab. 2008:106-114.

8 IBGE. Censo Demográfico 2010. Brasil; 2017. [Acesso em 31/05/2019]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/governador-valadares/panorama>.

9 Luna CM, Noriega ER, Bavestrello L, Gotuzzo E (2010) Tratamento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina na América Latina. Brazilian Journal of Infectious Diseases,14(1):121-129.

10 Tizotti MK, Horner R, Kempfer CB, Martini R, Mayer LE, Roehrs M, Rodrigues MA, Kuhn FT, Veit AR, Santos SO (2010) Prevalência e perfil de sensibilidade de *Staphylococcus aureus* isolados em um hospital escola na cidade de Santa Maria, Brasil. Revista Saúde (Santa Maria), 36(1):47-5.

11 Mimica MJ, Mendes CMF (2007) Diagnóstico laboratorial da resistência à oxacilina em *Staphylococcus aureus*. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial 43(6): 399-406.

12 H. P. Rang; J. M. Ritter; R. J. Flower; G. Henderson. Farmacologia. 8ª ed, Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.

13 Mimica MJ, (2012) Atualização sobre detecção laboratorial de resistência a antimicrobianos em *Staphylococcus aureus*. Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo 57: 129-134

14 Picazo JJ, Betriu C, Avial IR, Culebras IE, Lopez F, Gomez M, (2010) Actividad comparativa de la daptomicina frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y frente a estafilococos coagulasa negativa. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 28(1): 13-16

15 Pena DR, Rodrigues G, Kobayashi CCBA, Vieira JDG, Sadoyama G, (2014) Perfil de resistência dos *Staphylococcus aureus* isolados de sangue e cateter. Enciclopedia Biosfera, Centro Científico Conhecer, 10(19) 79-80

16 Guimarães DO, MOMESSO, Tallarico LS, Pupo TM, (2010) Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Quím. Nova [online]. 33(3): 667-679.

17 Yamashita A1, Norton E, Petersen PJ, Rasmussen BA, Singh G, Yang Y, Mansour TS, Ho DM, (2003) Muraymycins, novel peptidoglycan biosynthesis inhibitors: semisynthesis and SAR of Their derivatives. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 13(19) 3345-3350.

18 Trindade NV, Carvalho KS, Filho PPG, (2009) Resistências constitutiva e induzida à clindamicina em isolados de *Staphylococcus aureus* associados a infecções de pele, tecidos moles e corrente sanguínea. PIBIC-UFU, CNPq & FAPEMIG  
Universidade Federal de Uberlândia XII Seminário de Iniciação Científica 1-9.

19 Laurence L. B, Bruce A. C, Bjorn C. K. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman. 12ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora; 2012.

20 Santos AL; Santos DO; Freitas CC; Ferreira BLA; Afonso IF; Rodrigues CR; Castro HC (2007) *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, 43(6) 413-423

21 Bernardes RC, Jorge AOC, Leao MVP, (2003) Sensibilidade à oxacilina, vancomicina e teicoplanina de *Staphylococcus* Coagulase-positivos isolados de pacientes hospitalizados em São José dos Campos. Revista de Biociências., 10 (1), 73-78

22 Mimica MJ, Berezin EN. (2006) *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina: um problema emergente. Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 51(2):52-56.

23 Marques PB, Ferreira AP, Carneiro FM (2001) Perfil bacteriano de cultura de ponta de cateter venoso central. Revista Pan-Amazônica de Saúde 2(1):73-80

24 Cruvinel, AR, Silveira AR, Soares JS, (2011) Perfil antimicrobiano de *Staphylococcus aureus* isolado de pacientes hospitalizados em UTI no Distrito Federal. *Cenarium Farmacêutico*, 4(4); 1-27

25 Kobayashi CCBA, Sadoyama G, Vieira JD, (2009) Determinação da resistência antimicrobiana associada em isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* em um hospital público de Goiânia, Estado de Goiás. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* [online]. 42 (4), 404-410.

26 Silva P. *Farmacologia*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018.