

SENSIBILIDADE "IN VITRO" E "IN VIVO" DAS CEPAS DE *Staphylococcus epidermidis* ISOLADAS EM PACIENTES COM CÂNCER

LUIZ EDUARDO BERMUDEZ^{1, 2}
CARLOS ALBERTO DE SOUZA MARTINS¹
ERALDO VIDAL^{1, 2}

Comissão de Infecção (1) e Laboratório de Bacteriologia (2)
do Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro

RESUMO

Diversas cepas de S. epidermidis isoladas no hospital foram testadas quanto à susceptibilidade a diversos agente antimicrobianos pelos métodos de difusão em placa e microdiluição em caldo. Diferenças nos padrões de susceptibilidade aos antibióticos foram discutidas, com base em duas implicações epidemiológicas e terapêuticas.

Infecções por *Staphylococcus* constituem significativa problema Hospitalar desde o aparecimento de fagos resistentes à penicilina.¹ *S. epidermidis* tem sido isolado causando infecções em locais cada vez mais diversos, nos últimos anos. Até recentemente, pouca atenção tem sido dada à epidemiologia da resistência antimicrobiana do *Staphylococcus epidermidis*. Diversos estudos²⁻⁴ têm mostrado

Staphylococcus coagulase-negativos resistentes a penicilinas penicilinase-resistentes e gentamicina, causando epidemias hospitalares. Mais ainda, alguns investigadores têm evidenciado focos de infecção hospitalar por *S. epidermidis* em Serviços de Cirurgia Cardíaca e Neonatologia^{4, 5} Outros estudos têm mostrado que cepas isoladas de determinadas infecções contêm DNA extracromossomial em

uma freqüência surpreendente⁶, plasmídeos estes responsáveis pela resistência do *S. epidermidis* a diversos antibióticos.

Devido à recente importância do *S. epidermidis* como agente etiológico de infecções nosocomiais em nosso Hospital, nós realizamos um estudo comparativo da susceptibilidade das cepas de *S. epidermidis* isoladas a 8 antibióticos ativos contra a bactéria.

MÉTODOS

MICROORGANISMOS: *Staphylococcus epidermidis* foram isolados em infecções diversas no Hospital do Instituto Nacional de Câncer, no período de junho de 1982 a outubro de 1983. Das 21 cepas estudadas, 9 foram isoladas em infecções cirúrgicas, 6 em hemoculturas, 2 da uri-

na de pacientes com sonda vesical, 1 de secreção uretral, 1 de traqueostomia e 2 do ouvido externo. As culturas só tiveram valor, no caso do sangue, quando a bactéria foi isolada de 2 amostras colhidas no mesmo dia, e no caso das outras infecções quando ficou comprovada a etiologia infecciosa da bactéria. As cepas foram cultivadas em ágar sangue durante 18 a 24 horas a 37°C, e após isso foram identificadas. Todas as bactérias foram submetidas ao teste do coagulase, conforme descrito previamente.³ Os *Staphylococcus* coagulase-negativos foram testados para a produção de ácidos pelo metabolismo dos carboidratos, aerobicamente, a fim de diferenciar o *S. epidermidis* de outras espécies coagulase-negativas.

SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIBIÓTICOS: Os antibiogramas foram determinados pelo método "standard" de difusão com discos de Kirby-Bauer.⁷ As bactérias foram classificadas em sensíveis ou resistentes aos antibióticos, dependendo do diâmetro do halo de inibição.

ESTUDO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM): A CIM foi determinada para as cepas de *S. epidermidis* isoladas do sangue, pelo método de diluições sucessivas em meio de Mueller-Hinton. O material é encubado por 18 horas a 37°C, sendo a leitura realizada através da turvação do meio. A CIM foi considerada como a mais baixa concentração de antibiótico inibindo o crescimento visível.

RESULTADOS

Foram estudados 21 casos de infecção por *S. epidermidis* em pacientes com câncer, no período de junho de 1982 a outubro de 1983. Dos casos estudados, 6 (28,6%) evoluíram para o óbito, sendo

que 5 (23,8%) tiveram infecção como *causa mortis*.

O tempo médio de internação entre os 21 pacientes estudados foi de 34 dias (variando de 5 a 143 dias). Todas as cepas isoladas provavelmente foram adquiridas no Hospital. Dos 6 casos em que o *S. epidermidis* foi isolado do sangue, 3 (50%) estavam internados na UTI, e 2 (33%) tinham diagnóstico de leucemia ou linfoma. Quatro dos seis (66%) encontravam-se leucopênicos durante o período da infecção.

Dos pacientes com infecções cirúrgicas, a grande maioria (82%) eram doentes submetidos a grandes cirurgias ou à radioterapia, apresentavam tumor em estágio avançado e encontravam-se desnutridos. Seis (70%) apresentavam outras infecções associadas. Dois apresentaram septicemia por bactéria gram-negativa, 2, infecção urinária por bactéria gram-negativa, 1 infecção broncopulmonar por anaeróbio e 1 osteomielite por anaeróbio.

Entre os 21 pacientes estudados, 13 (61,9%) fizeram uso prévio de antibiótico por diversas causas. Seis utilizaram gentamicina, 3 carbenicilina, 4 cefalotina, 3 oxacilina, 2 ampicilina, 2 penicilina e 2 Sulfametoxazol-trimetoprim (SMX/TMP).

Das cepas isoladas, 76,2% eram sensíveis à tobramicina, 71,4% eram sensíveis à oxacilina e 57% sensíveis à cefalotina e SMX/TMP.

Das cepas isoladas em infecções cirúrgicas, 78% eram sensíveis à gentamicina e tobramicina, 67% à amicacina, 55% à rifampicina e 44% à SMX/TMP, cefalotina e oxacilina.

Quando analisamos a sensibilidade das cepas isoladas no sangue, 83% foram sensíveis à rifampicina, 67% à tobramicina, amicacina e oxacilina e 50% à gentamicina.

A sensibilidade à vancomicina foi testada em 17 cepas isoladas, tendo mostrado poder bactericida *in vitro* contra 93% das cepas.

Em nenhuma das infecções estudadas ficou evidenciada a possibilidade de transmissão de resistência entre cepas da mesma espécie ou de espécies diferentes.

DISCUSSÃO

Até recentemente pouca atenção tem sido dada à epidemiologia e resistência antimicrobiana do *Staphylococcus epidermidis*. A bactéria que até poucos anos atrás era considerada contaminante quando isolada em cultura, atualmente tem sido descrita como agente etiológico de

TABELA 1:
Sensibilidade das cepas de *S. epidermidis*, *in vitro*, aos antibióticos – INCa 1982–1983

Antibiótico	% de Cepas sensíveis
tobramicina	76,2%
amicacina	71,4%
rifampicina	71,4%
gentamicina	66,6%
penicilina	61,9%
oxacilina	61,9%
cefalotina	57,1%
SMX/TMP	57,1%

diversas infecções, principalmente infecções hospitalares em pacientes neutropênicos, com doença neoplásica avançada ou ainda em pacientes utilizando cateteres plásticos endovenosos ou "shunts" de drenagem do SNC.^{2,3,4,7}

A aceitação do *S. epidermidis* como patógeno causador de infecções hospitalares tem levado ao desenvolvimento de métodos de estudo epidemiológico em diversos hospitais. Parisi e al.⁴ descreveram uma epidemia hospitalar por *S. epidermidis* cawr-reador de plasmídeo. Cohen e al.⁸ conseguiram demonstrar a presença de um grande plasmídeo mediante resistência à gentamicina e penicilina em cepas de *S. aureus* e *S. epidermidis* causadores de uma epidemia hospitalar na Universidade de Kentucky. Essas observações são de grande importância, já que a transferência de plasmídeos entre as bactérias é um mecanismo de rápida disseminação da resistência aos antibióticos. Tal transferência pode ocorrer entre bactérias de espécie ou gênero diferentes, e tem sido demonstrada mais conclusivamente entre as Enterobactérias e outros bacilos gram-negativos.⁹ Estudos recentes sugerem que transferência semelhante pode ocorrer entre *Streptococcus* do grupo B e D.¹⁰ Embora o *Staphylococcus* não tenha mostrado ser capaz de transferir material genético por conjugação, tem-se sugerido que os plasmídeos podem ser transferidos por transdução.

Plasmídeos resistentes a antibióticos podem ser transferidos experimentalmente entre diferentes cepas de *S. epidermidis*, e *in vivo*, *S. epidermidis* tem se mostrado servir como reservatório para plasmídeos de *S. aureus* virulentos.¹¹

Baseados na crescente importância do *S. epidermidis*

como agente etiológico de infecções hospitalares, principalmente em pacientes imunossuprimidos, nós realizamos este estudo com a proposta de estabelecer parâmetros epidemiológicos das infecções pelo germe no Hospital do Instituto Nacional de Câncer, além de conhecer os padrões de susceptibilidade aos antibióticos entre as cepas isoladas.

Nossos resultados mostram que infecções por *S. epidermidis* foram evidenciadas quase sempre em pacientes com doenças neoplásicas avançadas ou neoplasia hematológica, muitas vezes submetidos previamente à cirurgia ou radioterapia.

Quando o *S. epidermidis* foi isolado do sangue, o foi de pacientes internados na UTI ou em doentes com leucemia e linfoma, sendo que 66% destes pacientes encontravam-se leucopênicos. As cepas isoladas no sangue apresentaram maior sensibilidade à rifampicina, porém somente 67% dessas cepas foram sensíveis aos aminoglicosídeos. (CIM de 4 a 10 µg/ml para gentamicina), e à oxacilina (CIM de 15µg/ml).

Observa-se que a sensibilidade das cepas isoladas em infecções cirúrgicas e sangue, foi, em média, baixa em relação a todos os antibióticos testados. Apesar de 61,9% destes pacientes terem feito uso prévio de antibióticos, nós acreditamos que este padrão de resistência deva-se pouco a influências do meio, já que o padrão de sensibilidade encontrado é comum à maioria dos *S. epidermidis* isolados. Mais ainda, entre os casos estudados não existe evidência epidemiológica que indique transferência de resistência antimicrobiana no Hospital que indique transferência de resistência antimicrobiana no Hospital até o momento.

Em resumo, a epidemiologia das infecções por *S. epidermidis* e o padrão de resistência aos antibióticos são importantes para a compreensão do comportamento do germe no Hospital, além da razão terapêutica.

Desde que o número de cepas testadas nesse estudo foi pequena para que se possa ter uma conclusão mais definitiva, estudos adicionais estão sendo realizados.

SUMMARY

S. epidermidis isolated in hospital infections was tested for susceptibility to a number of antimicrobial agents by disk agar diffusion and broth microdilution methods. Differences in antimicrobial susceptibility patterns are discussed, along with their epidemiological and therapeutics implications.

REFERÊNCIAS

1. GRIEBLE HG, KRAUSE S, PAPPAS SA, AL: *The prevalence of high level methicillin resistance in multiply-resistant Staphylococcus*. Medicine 60:62,1981
2. WEINSTEIN RA, KABINS SA, NATHAN C, AL: *Gentamicin-resistant Staphylococcus as Hospital Flora: Epidemiology and resistance Plasmids*. J. INFECT. DIS. 145: 374,1982
3. JAFFE HW, SWEENEY HM, NATHAN C, AL: *Identity and interspecific transfer of gentamicin-resistance plasmids in S. aureus and S. epidermidis*. J. INFECT. DIS 141:738,1980
4. PARISI JT, HETCHET DW.: *Plasmids Profiles in Epidemiologic Studies of Infections by S. epidermidis*. J. INFECT. DIS. 141: 637,1980
5. BLOUSE LE, LATHROP GD, KOLONEL LN: *Epidemiologic features and phage types associated with nosocomial infections caused by S. epidermidis*. ZENTRALBL. BAKTERIOL 241:119,1978
6. LAUFS R, HECZKO P, PULVERER G: *Detection and preliminary characterization of extrachromosomal DNA in clinical isolates of S. aureus and S. epidermidis*. ZENTRALBL. BAKTERIOL 241:60,1978
7. SHURTLEFF DB, FOLTZ EL, WEEKS RD, AL: *Therapy of S. epidermidis in infections associated with cerebrospinal fluid shunts*. PEDIATRICS 53:55,1974
8. COHEN ML, WONG ES, FALKOW S: *Common R Plasmids in S. aureus and S. epidermidis During a Nosocomial S. aureus out-*

- break.* ANTIMICROB AGENTS
CHEMOTHER 21:210,1982 .
9. FALKOW S: *Infectious multiple drugs Resistance.* Pion, London, 1975
 10. HERSHFIELD V: *Plasmids mediating multiple drug resistance in group B Streptococcus.* PLASMID 2:137,1979
 11. LACEY RW: *Antibiotic Resistance Plasmids of S. aureus and their Clinical Importance.* BACTERIOL REV 39:1,1975