

ESTUDO MULTICÊNTRICO DE MICRORGANISMOS ISOLADOS E DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS EM DEZ HOSPITAIS PORTUGUESES EM 1994

J. MELO CRISTINO, ELSA CALADO, ISMÁLIA M. CALHEIROS, DÁRIO COSTA, MÁRIO N. COSTA, JOSÉ DIOGO, MARIA LUISA FELICIO, MARIA LUISA FERRO, J. CORREIA DA FONSECA, MARIA AUGUSTA GUIMARÃES, LUÍS LITO, JOÃO MARQUES, MARIA TERESA MARQUES, FILOMENA MARTINS, MARIA ANA PAIS, MARGARIDA PINTO, MARIA HELENA RAMOS, GRAÇA RIBEIRO, LUÍS A. RODRIGUES, MARIA JOSÉ SALGADO, JOANA SIMÕES, MARIA DE LOURDES SOBRAL, CRISTINA TOSCANO

Hospital de Santa Maria, Lisboa. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Hospital de Santo António, Porto. Hospital Garcia de Orta, Almada. Hospital de São José, Lisboa. Hospital de São João, Porto. Instituto Português de Oncologia, Porto. Hospital de Santa Cruz, Lisboa. Hospital de São Francisco Xavier, Lisboa.

RESUMO

No ano de 1994 os Laboratórios de Microbiologia de dez Hospitais do País avaliaram os microrganismos isolados em amostras de sangue e urina e estudaram a susceptibilidade aos antimicrobianos das bactérias mais correntes em doentes hospitalizados. No sangue (n=63 780), o género *Staphylococcus* foi o mais frequente. Na urina (n=69 189) foram isolados em valores significativos *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida* spp. As estirpes de *E. coli* (c.7000) revelaram baixa resistência a todos os antimicrobianos, com excepção da ampicilina (48%) e co-trimoxazol (25%). As de *Klebsiella pneumoniae* (c.2000) revelaram resistência importante à ampicilina (98%), cefalotina (31%), co-trimoxazol (38%) e gentamicina (28%), e em relação às cefalosporinas de 3ª geração tiveram valores diversos, ocorrendo fenótipos de β -lactamases de espectro estendido. Em *P. aeruginosa* (c.4000) encontrou-se grande variação na resistência em relação aos antimicrobianos e em relação aos hospitais. Em *S. aureus* (c.6000) a resistência à metilina foi elevada (média de 47%) e nas espécies *S. epidermidis* (c.3000) e *S. haemolyticus* (c.650) os valores foram ainda superiores. Só a vancomicina se mostrou sempre activa contra estas estirpes. Em *E. faecalis* (c.2500) encontrou-se 2% de resistência à ampicilina, 35% à gentamicina, 45% à estreptomomicina e 1% à vancomicina. Em *E. faecium* (c.300) a resistência atingiu valores preocupantes, 70% à ampicilina, 42% à gentamicina, 59% à estreptomomicina e 9% (30 estirpes isoladas em 5 hospitais) à vancomicina. As últimas eram resistentes a todos os outros antibióticos.

SUMMARY

Multicentric Study of Isolated Microorganisms and Antimicrobial Resistance in ten Portuguese Hospitals in 1994

In 1994, Microbiology Laboratories of ten Portuguese hospitals analysed isolated microorganisms found in blood and urine samples and studied antimicrobial susceptibilities of the most

frequent bacterial pathogens. From 63 780 blood samples, the most frequent were *Staphylococcus* spp. and from 69189 urine samples significant numbers of *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida* spp. were isolated. *Escherichia coli* strains (c.7000) revealed a low percentage of resistance to antibiotics with the exceptions of ampicillin (48%) and co-trimoxazol (25%). *Klebsiella pneumoniae* isolates (c.2000) revealed important resistance to ampicillin (98%), cephalotin (31%), co-trimoxazol (38%) and gentamicin (28%), while values for 3rd generation cephalosporins varied among hospitals, with several strains showing phenotype of extended-spectrum β -lactamase. A great variation in resistance values of *P. aeruginosa* (c.4000) was found in relation to the antibiotics as well as to the hospitals. Resistance to methicillin in *S. aureus* (c.6000) was high, reaching an average of 47%, and it was even higher with *S. epidermidis* (c.3000) and *S. haemolyticus* (c.650). Only vancomycin was always active against these strains. In *E. faecalis* (c.2500) resistance was of 2% to ampicillin, 35% to gentamicin, 45% to streptomycin and 1% to vancomycin. *E. faecium* isolates (c.300) showed the most worrying results with 70% resistance to ampicillin, 42% to gentamicin, 59% to streptomycin and 9% (30 strains isolated in 5 hospitals) to vancomycin. Vancomycin resistant strains were also resistant to all other antibiotics.

INTRODUÇÃO

A divulgação periódica de dados sobre microrganismos frequentemente isolados nos hospitais e sua susceptibilidade aos antibióticos foi considerada uma tarefa essencial por vários microbiologistas nacionais.

O primeiro trabalho neste âmbito foi publicado em 1994¹ e incluiu os resultados obtidos por sete hospitais centrais do País num período de seis meses, distribuídos por dois trimestres. No presente texto actualiza-se a informação disponível, que é enriquecida com a inclusão de mais hospitais, o alargamento do período de estudo a um ano e a discriminação de mais espécies microbianas. O conhecimento destes dados permite avaliar a realidade de cada hospital e a comparação de resultados.

O estudo da susceptibilidade aos antibióticos, para além do interesse do seu conhecimento objectivo, permite acompanhar as tendências evolutivas nos microrganismos, detectar o aparecimento de novas resistências e avaliar a importância das estirpes multirresistentes em cada hospital, situação de grande actualidade dada a elevada frequência com que o seu isolamento tem sido verificado em todo o mundo.

Não menos importante é o facto de esta informação ser de mais fácil acesso aos clínicos, aspecto fundamental para a instituição de terapêuticas antibióticas empíricas, antes de ser conhecido o agente etiológico envolvido e sua susceptibilidade aos antibióticos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Participaram no presente estudo dez hospitais: Da região Norte o Instituto Português de Oncologia, os Hospitais de Santo António e de São João do Porto e o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Da região Centro os Hospitais da Universidade de Coimbra. Da região Sul os Hospitais de Santa Cruz, São Francisco Xavier, Santa Maria e São José de Lisboa e o Hospital Garcia de Orta de Almada. Os dados apresentados referem-se a todo o ano de 1994.

O estudo teve como objectivos principais identificar os microrganismos mais vezes isolados no sangue e na urina e determinar a susceptibilidade das bactérias mais correntes a um conjunto seleccionado de antimicrobianos.

Os microrganismos e agentes antimicrobianos seleccionados foram:

Escherichia coli e *Klebsiella pneumoniae*: Ampicilina, Cefalotina, Cefotaxima, Ceftazidima, Co-trimoxazol, Ciprofloxacina e Gentamicina.

Pseudomonas aeruginosa: Piperacilina, Ceftazidima, Imipenemo, Ciprofloxacina, Gentamicina, Tobramicina e Amicacina.

Staphylococcus aureus, *S. epidermidis* e *S. haemolyticus*: Penicilina, Meticilina/Oxacilina, Vancomicina, Eritromicina, Ciprofloxacina e Gentamicina.

Enterococcus faecalis e *E. faecium*: Ampicilina, Vancomicina, Gentamicina (alta concentração) e Estreptomina (alta concentração).

As metodologias de estudo dos produtos referidos e da determinação da susceptibilidade *in vitro* aos antimicrobianos foram as praticadas por rotina nos dez laboratórios hospitalares participantes, que são internacionalmente reconhecidas como adequadas.

RESULTADOS

Durante o ano de 1994, nos dez hospitais participantes, estudaram-se 63 780 hemoculturas. No *Quadro 1* estão apresentados o número, distribuição por hospital e percentagem de positividade. No mesmo período estudaram-se 69 189 amostras de urina. No *Quadro 2* estão apresentados os valores referentes a cada hospital participante.

Os microrganismos mais frequentemente isolados no sangue e na urina, em cada hospital, estão assinalados nas *Figuras 1 a 10*.

A susceptibilidade aos antimicrobianos está apresentada, em relação a cada microrganismo, nas *Figuras 11 a 19*. Indicam-se o número total de estirpes estudadas, o valor percentual máximo e mínimo de resistência (e hospital onde ocorreram) e a média ponderada da resistência para cada antimicrobiano ensaiado.

A espécie *S. aureus* está assinalada em duas figuras, uma correspondente às estirpes resistentes à meticilina e outra às sensíveis. A importância da separação será indicada na discussão.

Na espécie *E. faecium*, devido ao baixo número de isolamentos nos hospitais de menor dimensão, estão apresentados na *Figura 19* os valores referentes apenas a

Quadro 1 – Hemoculturas estudadas por dez hospitais em 1994

Hospital	Nº de hemoculturas estudadas	Nº de hemoculturas positivas	(%)
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia	3.615	636	17,6%
Hospital Garcia de Orta	3.350	491	14,7%
Hospital de Santa Cruz	2.881	355	12,3%
Hospital de Santa Maria	15.234	1.401	9,2%
Hospital de Santo António	10.510	2.715	25,8%
Hospital de São Francisco Xavier	3.121	406	13,0%
Hospital de São João	13.720	1.593	11,6%
Hospital de São José	2.677	352	13,1%
Hospitais da Universidade de Coimbra	6.940	920	13,3%
Instituto Português de Oncologia, Porto	1.732	236	13,6%

Quadro 2 – Urinoculturas estudadas por dez hospitais em 1994

Hospital	Nº de urinoculturas estudadas	Nº de urinoculturas positivas	(%)
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia	3.950	835	21,1%
Hospital Garcia de Orta	4.070	710	17,4%
Hospital de Santa Cruz	3.292	511	15,5%
Hospital de Santa Maria	17.073	3.171	18,6%
Hospital de Santo António	12.299	4.379	35,6%
Hospital de São Francisco Xavier	5.306	745	14,0%
Hospital de São João	11.498	2.089	18,2%
Hospital de São José	3.111	894	28,7%
Hospitais da Universidade de Coimbra	6.918	1.605	23,2%
Instituto Português de Oncologia, Porto	1.672	309	18,5%

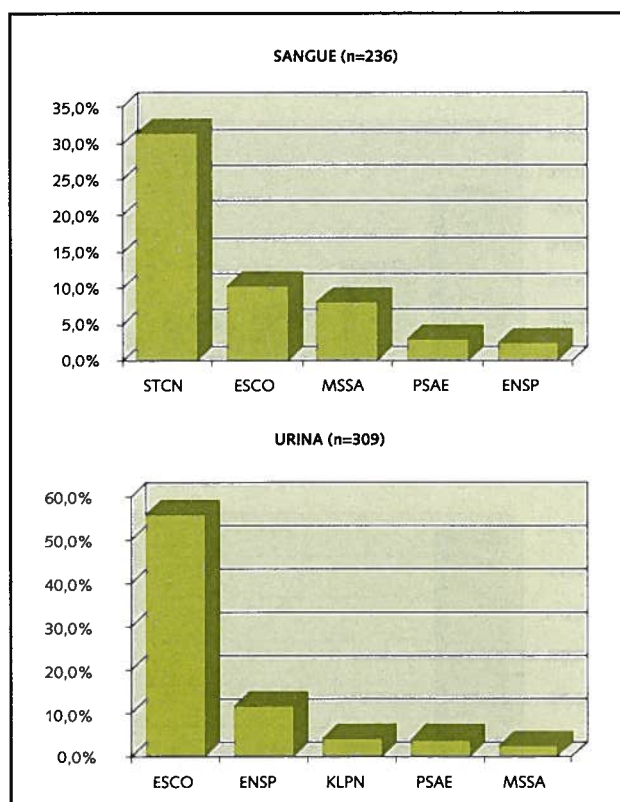


Fig. 1 – Microrganismos mais frequentemente isolados no sangue e na urina em 1994 no Instituto Português de Oncologia, Porto

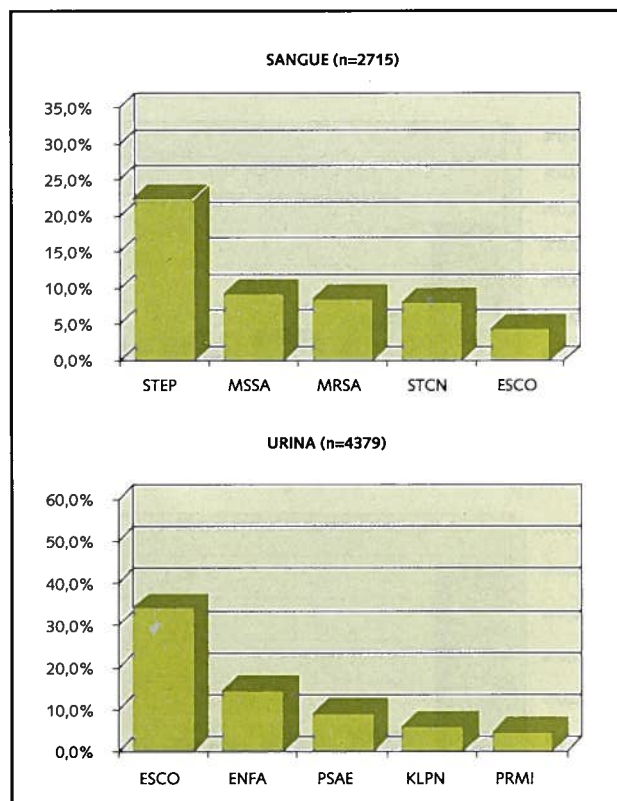


Fig. 2 – Microrganismos mais frequentemente isolados no sangue e na urina em 1994 no Hospital de Santo António, Porto

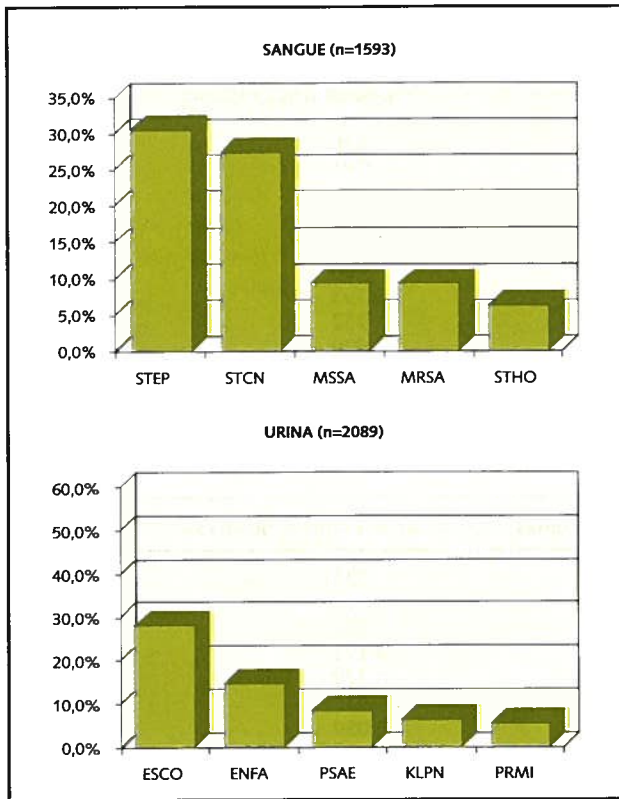


Fig. 3 – Microrganismos mais frequentemente isolados no sangue e na urina em 1994 no Hospital de São João, Porto

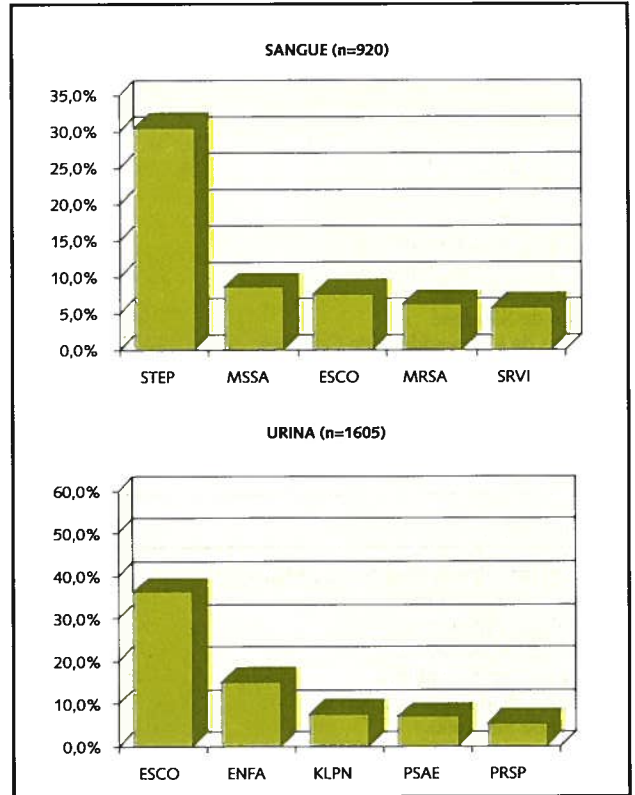


Fig. 5 – Microrganismos mais frequentemente isolados no sangue e na urina em 1994 nos Hospitais da Universidade de Coimbra

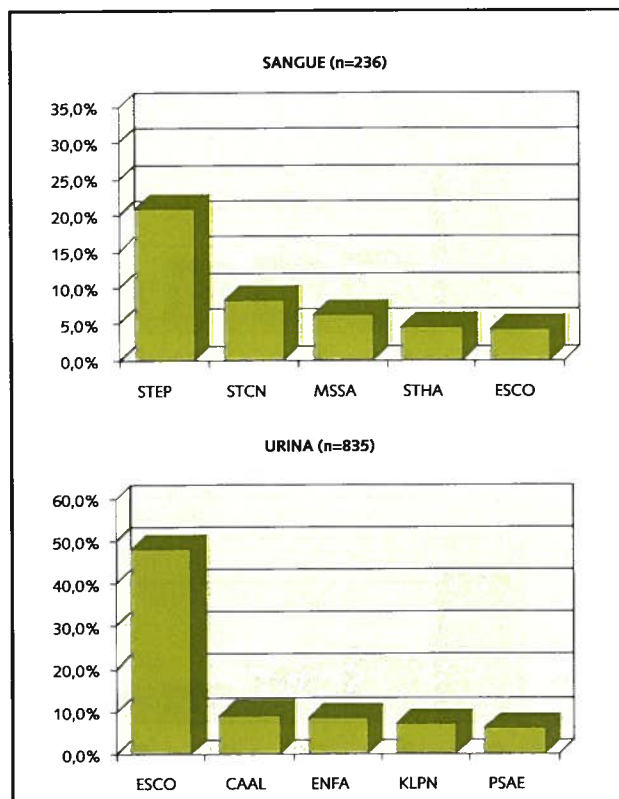


Fig. 4 – Microrganismos mais frequentemente isolados no sangue e na urina em 1994 no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

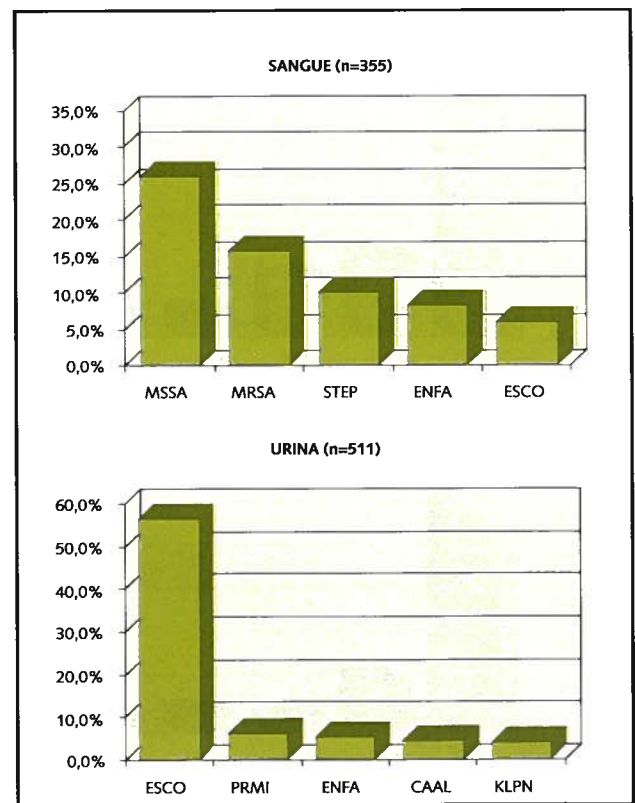


Fig. 6 – Microrganismos mais frequentemente isolados no sangue e na urina em 1994 no Hospital de Santa Cruz, Carnaxide

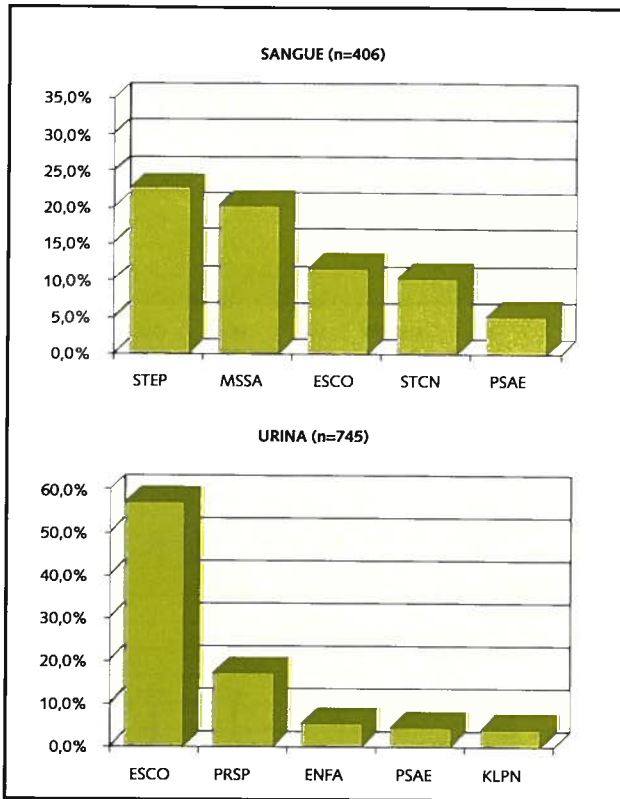


Fig. 7 – Microrganismos mais frequentemente isolados no sangue e na urina em 1994 no Hospital de São Francisco Xavier, Lisboa

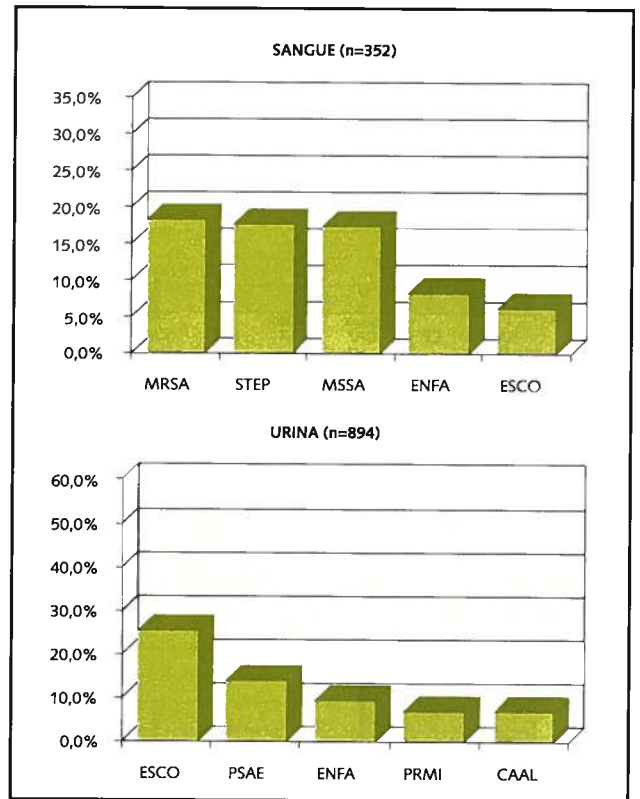


Fig. 9 – Microrganismos mais frequentemente isolados no sangue e na urina em 1994 no Hospital de São José, Lisboa

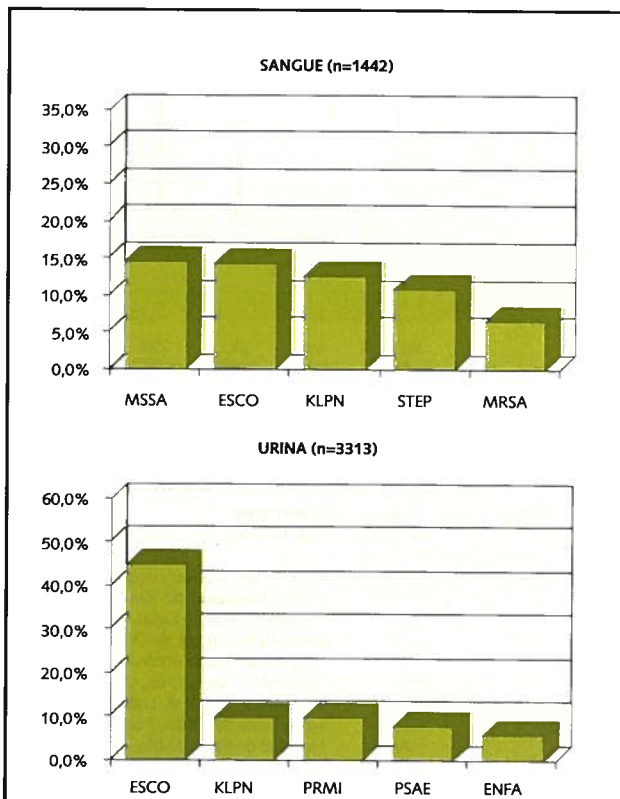


Fig. 8 – Microrganismos mais frequentemente isolados no sangue e na urina em 1994 no Hospital de Santa Maria, Lisboa

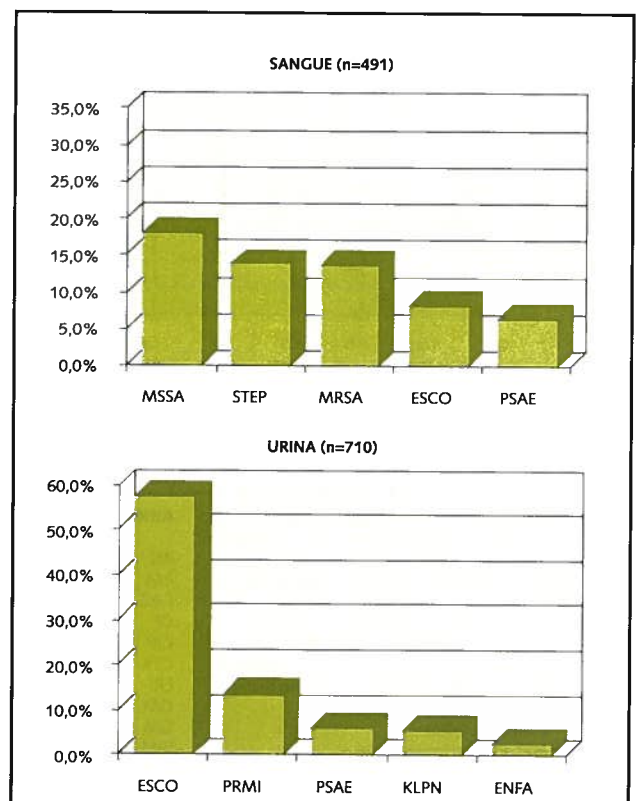


Fig. 10 – Microrganismos mais frequentemente isolados no sangue e na urina em 1994 no Hospital Garcia de Orta, Almada

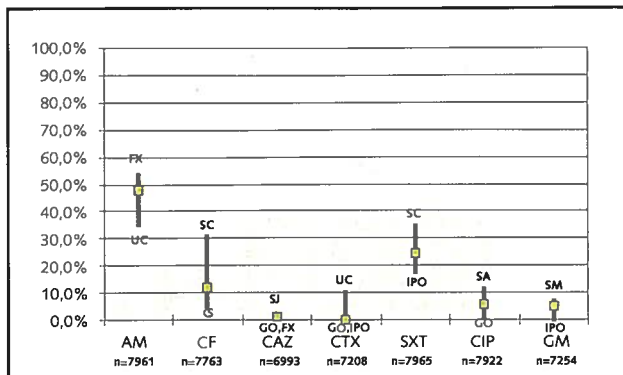


Fig. 11 – Resistência aos antimicrobianos nas estirpes de *Escherichia coli*

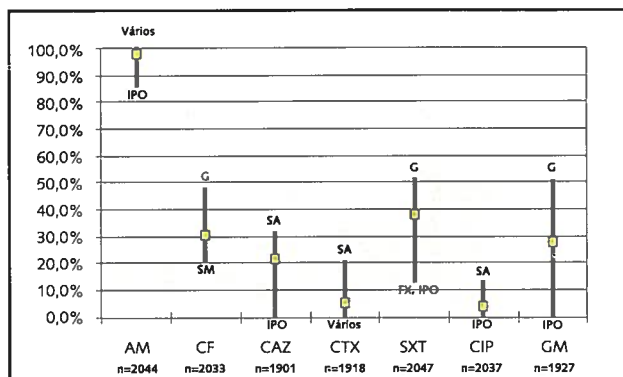


Fig. 12 – Resistência aos antimicrobianos nas estirpes de *Klebsiella pneumoniae*

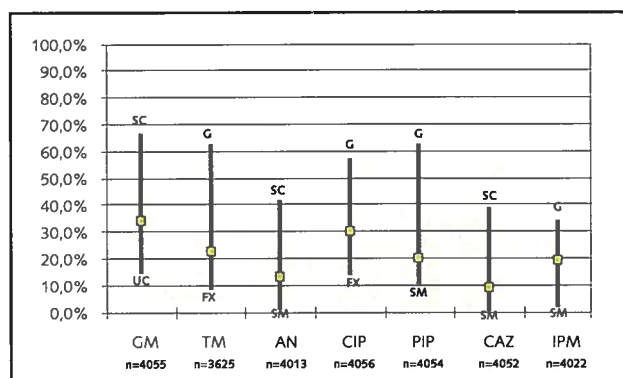


Fig. 13 – Resistência aos antimicrobianos nas estirpes de *Pseudomonas aeruginosa*

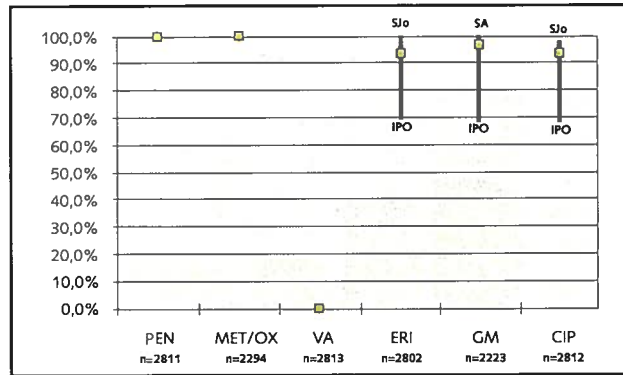


Fig. 14 – Resistência aos antimicrobianos nas estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina

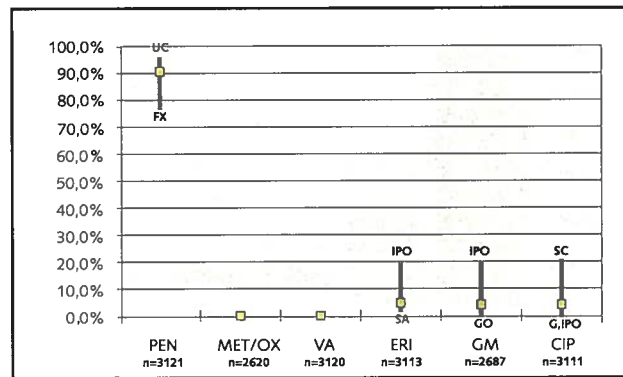


Fig. 15 – Resistência aos antimicrobianos nas estirpes de *Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina

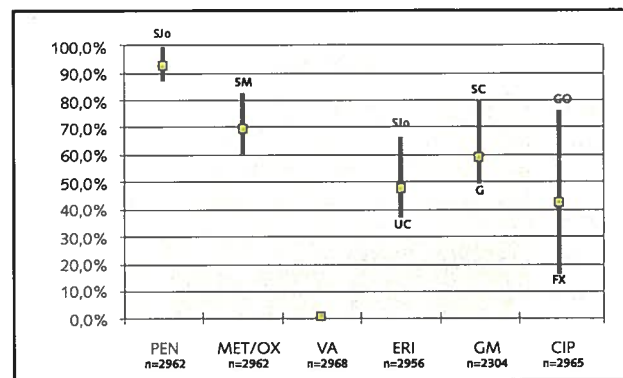


Fig. 16 – Resistência aos antimicrobianos nas estirpes de *Staphylococcus epidermidis*

ABREVIATURAS DAS FIGURAS 1 A 10

CAAL	<i>Candida albicans</i>
ENFA	<i>Enterococcus faecalis</i>
ENSP	<i>Enterococcus sp</i>
ESCO	<i>Escherichia coli</i>
KLPN	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-resistentes
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-sensíveis
PRSP	<i>Proteus sp</i>
PRMI	<i>Proteus mirabilis</i>
PSAE	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
SRVI	<i>Streptococcus viridans</i>
STCN	<i>Staphylococcus coagulase-negativa</i>
STEP	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
STHA	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
STHO	<i>Staphylococcus hominis</i>

ABREVIATURAS DAS FIGURAS 11 A 19

AN	Amicacina
AM	Ampicilina
CAZ	Ceftazidima
CF	Cefalotina
CIP	Ciprofloxacina
CTX	Cefotaxima
ERI	Eritromicina
GM	Gentamicina
GM HC	Gentamicina alta concentração
IPM	Imipenemo
MET/OX	Meticilina/Oxacilina
PEN	Penicilina
PIP	Piperacilina
STP HC	Estreptomicina alta concentração
SXT	Co-trimoxazol

TM	Tobramicina
VA	Vancomicina
FX	Hospital de São Francisco Xavier, Lisboa
G	Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia
GO	Hospital Garcia de Orta, Almada
IPO	Instituto Português de Oncologia, Porto
SA	Hospital de Santo António, Porto
SC	Hospital de Santa Cruz, Carnaxide
SJ	Hospital de São José, Lisboa
SJo	Hospital de São João, Porto
SM	Hospital de Santa Maria, Lisboa
UC	Hospitais da Universidade de Coimbra
□	Média ponderada de resistência
n	Número de estirpes estudadas

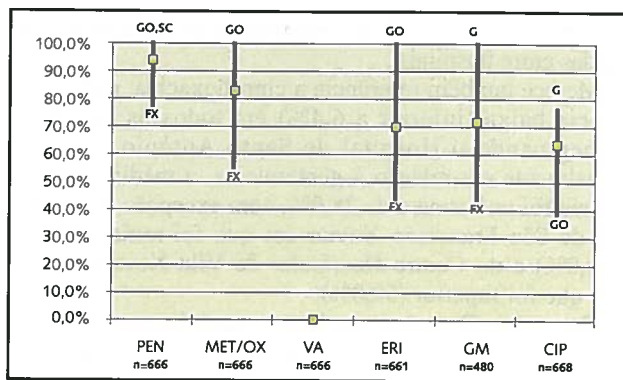


Fig. 17 – Resistência aos antimicrobianos nas estirpes de *Staphylococcus haemolyticus*

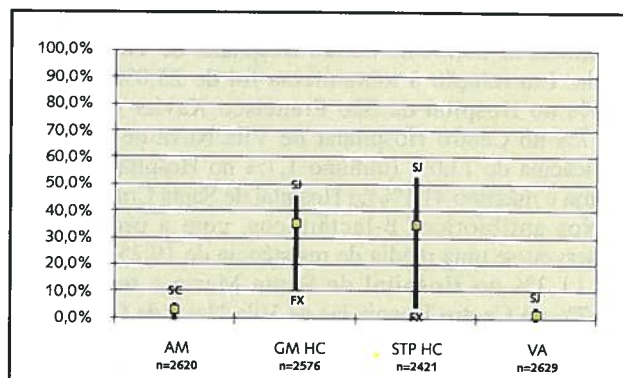


Fig. 18 – Resistência aos antimicrobianos nas estirpes de *Enterococcus faecalis*

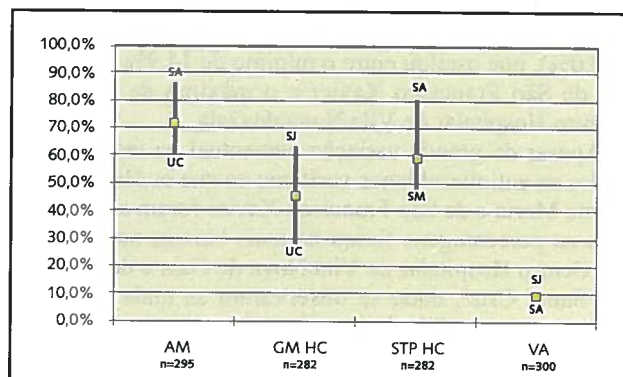


Fig. 19 – Resistência aos antimicrobianos nas estirpes de *Enterococcus faecium* (4 hospitais)

quatro hospitais (Santo António, São João, Universidade de Coimbra e Santa Maria).

DISCUSSÃO

A apresentação conjunta da experiência de laboratórios de bacteriologia de dez hospitais nacionais, contando-se entre eles os maiores, é uma tarefa complexa porque é muito extensa e diversa a informação obtida em cada laboratório. No presente texto procurou-se, sobretudo, transmitir informações relevantes e actuais sobre os microrganismos mais frequentes.

O sangue e a urina foram escolhidos como os produtos biológicos a analisar para a demonstração dos microrganismos isolados. São dois dos produtos mais estudados nos laboratórios, a metodologia do seu estudo e valorização clínica dos resultados é pouco controversa e ilustram com fidelidade a população microbiana mais prevalente nos doentes hospitalizados^{2,3}. Na análise dos resultados deve salientar-se que a dimensão da amostra, em todos os casos, permite afirmar que os dados obtidos espelham a realidade hospitalar nacional no período a que se reportam.

Os resultados das hemoculturas não foram homogêneos salientando-se, nomeadamente, uma grande diferença nas percentagens de positividade, entre valores mínimos de 9,2% no Hospital de Santa Maria e máximos de 25,8% no Hospital de Santo António. As características específicas de cada hospital como a dimensão, valências e existência de Serviço de Urgência permanente poderão explicar, em parte, as diferenças observadas.

Contudo, em relação aos dois hospitais referidos, onde foram encontrados os valores mais baixo e mais alto respectivamente, outros factores devem justificar as diferenças porque ambos são hospitais centrais com urgência e todas as valências. Admitem-se como mais prováveis o número médio de hemoculturas efectuado a cada doente e, principalmente, a decisão de incluir nas positivas aquelas em que se isolam microrganismos considerados contaminantes e clinicamente não significativos. Apenas um estudo conjunto e especificamente dirigido a este ponto poderá apurar com rigor a razão da tão elevada diferença.

A importância actual dos cocos de Gram positivo como os agentes mais frequentes de bacteriemia ou septicemia ficou demonstrada nos resultados. De entre eles, o género *Staphylococcus* foi o mais relevante. Como já havia sido verificado em estudo anterior¹, prevaleceram no Norte e Centro do País as espécies não produtoras de coagulase, nomeadamente *S. epidermidis*, enquanto no Sul, com excepção do Hospital de São Francisco Xavier, foi a espécie *S. aureus* a mais vezes isolada. Estes resultados são idênticos aos de autores que verificaram que os estafilococos não produtores de coagulase, para além de serem contaminantes habituais, são agentes de infecção, sobretudo em doentes com cateteres intravasculares ou próteses, bem como em doentes neutropênicos^{4,5}.

Outros microrganismos frequentes em hemoculturas foram *E. coli* e, mais ocasionalmente, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *Enterococcus* spp. Os dados são concordantes com a experiência actual de outros países e diferem da realidade observada até à década de 80, altura em que eram os bacilos de Gram negativo os agentes mais isolados em hemoculturas⁶. Merece ainda relevo o facto de em alguns hospitais, espécies do género *Enterococcus* terem ocupado lugar entre os cinco agentes mais frequentes, facto recente e preocupante devido aos problemas de abordagem terapêutica destas situações, como será assinalado.

O estudo da urina não revelou dados inesperados. A espécie *E. coli* continuou a ser a mais frequente, seguida de outras como *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* e *Candida albicans*. É de salien-

tar que os enterococos se encontraram entre os cinco agentes mais frequentes na urina em todos os hospitais (tendo sido os segundos em quatro), situação que ilustra a crescente importância patogénica do microrganismo^{7,8}. É ainda digno de realce o facto de a levedura *C. albicans* se ter encontrado entre os cinco mais frequentes em três hospitais. Os resultados reflectem a origem hospitalar da maioria das estirpes porque, apesar de ocorrerem também na comunidade, a frequência é muito mais reduzida^{3,9}.

Para a avaliação da susceptibilidade aos antimicrobianos, os microrganismos estudados foram escolhidos devido à elevada frequência com que são isolados e à importância clínica das infecções causadas. Os antimicrobianos foram seleccionados pelo seu potencial interesse terapêutico e pelo significado epidemiológico e ecológico que a resistência, quando verificada, pode acarretar.

A espécie *E. coli*, da qual foram estudadas mais de 7000 estirpes, não revelou resultados preocupantes. Apenas em relação à ampicilina se encontrou uma percentagem elevada mas esperada de resistência (47,7% em média), distribuída de forma regular por todos os hospitais. Cerca de 25% das estirpes eram resistentes ao co-trimoxazol e em relação aos restantes antimicrobianos as resistências foram muito baixas. São dignos de registo os valores obtidos para as cefalosporinas de 3ª geração, 1,5% para a ceftazidima e 0,5% para a cefotaxima, o que mostra que o aumento de resistências por β -lactamases de espectro estendido, recentemente descritas^{10,11}, não tem ainda, em *E. coli*, expressão relevante em Portugal.

Na espécie *K. pneumoniae*, o número de estirpes ensaiadas foi de cerca de 2000. Neste caso encontraram-se resistências significativas e variações importantes entre os hospitais. Como do Instituto Português de Oncologia do Porto a amostra foi muito reduzida (15 estirpes), este hospital não foi considerado na discussão.

A maior variação ocorreu nos antibióticos β -lactâmicos. Para além da esperada resistência à ampicilina, em relação às cefalosporinas verificaram-se resultados muito díspares. A resistência média à cefalotina foi de 30,6%. Em relação à ceftazidima, embora a média tenha sido de 21,6%, os valores obtidos em cada hospital foram muito diversos. Os mais baixos ocorreram nos Hospitais de São Francisco Xavier (1,7%) e de São João (5,0%) e os mais elevados nos Hospitais da Universidade de Coimbra (27,8%), São José (28,4%), Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia (30,3%) e Hospital de Santo António (31,4%). Com a cefotaxima a percentagem média foi de 5,1% mas, neste caso, verificou-se a mais interessante diversidade entre hospitais. A resistência teve expressão significativa apenas nos Hospitais de Santo António (20,1%), Santa Cruz (19,6%) e Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia (7,9%). Nos restantes, ou não foi encontrada, ou ocorreu num valor inferior a 1,5%.

O fenotipo revelado por um número importante de estirpes é sugestivo de resistência por produção de β -lactamases de espectro estendido¹¹⁻¹³. O impacto ecológico da utilização terapêutica de cefalosporinas de 3ª geração, nomeadamente de ceftazidima, tem sido apontado como um factor responsável pelo seu aparecimento¹⁴. Contudo

não explica, por si só, as importantes diferenças encontradas entre hospitais.

Merece também referência a ciprofloxacina, com resistência baixa (inferior a 6,4%) em todos os hospitais, exceptuando o Hospital de Santo António (12,7%). Finalmente em relação à gentamicina, a média de resistência foi uniforme e de 28,0%, com excepção do Hospital de São Francisco Xavier em que foi muito inferior (10,0%) e do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, em que foi superior (50,0%).

Da espécie *P. aeruginosa* foram ensaiadas cerca de 4000 estirpes e encontraram-se as maiores amplitudes na variação percentual da resistência, facto já verificado no estudo de 1993¹. Com os aminoglicosídeos, a média para a gentamicina foi de 35,4%, tendo oscilado entre valores mínimos de 15,1% nos Hospitais da Universidade de Coimbra e máximos de 66,7% no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Em relação à tobramicina foi de 23,0% (mínimo 9,5% no Hospital de São Francisco Xavier e máximo 61,7% no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia) e à amicacina de 13,0% (mínimo 1,7% no Hospital de Santa Maria e máximo 41,1% no Hospital de Santa Cruz).

Nos antibióticos β -lactâmicos, com a piperacilina observou-se uma média de resistência de 19,2% (mínimo de 11,3% no Hospital de Santa Maria e máximo de 61,7% no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia), com a ceftazidima 9,1% (mínimo de 1,3% no Hospital de Santa Maria e máximo de 38,4% no Hospital de Santa Cruz) e com o imipenemo 18,7% (mínimo de 1,9% no Hospital Garcia de Orta e máximo de 33,3% no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia). Finalmente, para a ciprofloxacina, encontrou-se um valor médio elevado (30,0%), que oscilou entre o mínimo de 14,9% no Hospital de São Francisco Xavier e o máximo de 56,7% no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.

Apesar da grande variação percentual na resistência a todos os antimicrobianos verificou-se que os Hospitais de Santa Maria e de São Francisco Xavier foram aqueles em que as percentagens foram as mais baixas, ao contrário do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e do Hospital de Santa Cruz, onde se observaram as mais elevadas. Como esta bactéria é naturalmente resistente a muitos antibióticos, constituem motivo de preocupação os elevados valores de resistência encontrados em alguns hospitais, podendo tornar problemática a terapêutica dos doentes infectados, devido à escassez de alternativas eficazes.

O género *Staphylococcus* foi alvo de tratamento pormenorizado no presente estudo. A espécie *S. aureus*, da qual se estudaram perto de 6000 estirpes, foi analisada separando as estirpes resistentes à meticilina (estirpes MRSA) das sensíveis (estirpes MSSA). A análise dos resultados torna evidente o interesse da separação. A percentagem global de estirpes MRSA foi de 47,3%, tendo sido máxima no Hospital de São José (65,5%) e mínima no Instituto Português de Oncologia do Porto (27,8%). O valor é dos mais elevados na Europa¹⁵ e idêntico ao observado no estudo de 1993¹. Apesar da variação verificada, podem considerar-se preocupantes os dados obtidos em todos os hospitais.

As estirpes MSSA mostraram uniformidade de comportamento em relação aos antibióticos. Apenas se verificou

resistência à penicilina (valor médio de 90,4%) e com excepções pontuais, sensibilidade à totalidade dos restantes antimicrobianos. As estirpes MRSA revelaram igualmente uniformidade de comportamento, mas de sentido oposto, com percentagens de resistência próximas dos 100% em relação a todos os antimicrobianos, com excepção da vancomicina. Confirmou-se a habitual multiresistência¹⁶. Já foi salientado em outros trabalhos que a ocorrência de um tão elevado número de estirpes MRSA se deve à prática, por vezes incorrecta, de prescrição antibiótica e, sobretudo, à insuficiência de medidas de controlo de infecção hospitalar nos doentes infectados ou colonizados¹⁵⁻¹⁷.

Os estafilococos não produtores de coagulase, em particular as espécies *S. epidermidis* e *S. haemolyticus*, são actualmente considerados agentes frequentes de infecção em doentes com características particulares⁴, como foi atrás referido. Estudaram-se perto de 3000 estirpes de *S. epidermidis*. Verificou-se que 70% eram resistentes à metilina e mais de 40% aos restantes antimicrobianos, com excepção da vancomicina. Da espécie *S. haemolyticus* estudaram-se cerca de 650 estirpes. A resistência à metilina foi de 83% e aos restantes antimicrobianos foi superior a 64%, exceptuando também a vancomicina. Estes dados revelaram que nas espécies não produtoras de coagulase a resistência à metilina é ainda mais elevada do que em *S. aureus*.

No presente estudo confirmou-se a ausência de resistências à vancomicina, antibiótico que, como a teicoplanina, pertence à classe dos glicopéptidos, os únicos actualmente seguros e indicados no tratamento das infecções causadas por MRSA e por espécies não produtoras de coagulase resistentes à metilina. Contudo, nas últimas, foram já descritas resistências¹⁸⁻²⁰, facto que coloca grandes dificuldades terapêuticas.

Finalmente, do género *Enterococcus* estudaram-se as duas espécies mais frequentes, *E. faecalis* e *E. faecium*. Neste caso não estão incluídos resultados obtidos no Instituto Português de Oncologia do Porto. Foram ensaiadas cerca de 2500 estirpes de *E. faecalis*. Encontrou-se uma média de 2,2% de resistência à ampicilina e verificou-se que a ocorrência era homogénea nos hospitais. O mesmo se observou com a vancomicina, para a qual a média foi de 1,0%. Já nos aminoglicosidos a percentagem foi bastante superior e a distribuição por hospitais irregular. Para a gentamicina a média foi de 35,3% (mínimo 10,7% no Hospital de São Francisco Xavier e máximo 45,2% no Hospital de Santo António) e para a estreptomocina de 35,5% (mínimo 4,8% no Hospital de São Francisco Xavier e máximo 51,9% no Hospital de Santo António).

Foi na espécie *E. faecium* que se obtiveram os resultados mais preocupantes. Ensaíram-se mais de 300 estirpes. Como algumas amostras foram pequenas, estabeleceram-se comparações apenas entre os quatro maiores hospitais (Santo António, São João, Universidade de Coimbra e Santa Maria), embora os totais apresentados se refiram a nove dos dez participantes. A resistência média à ampicilina foi superior a 70% e a distribuição uniforme. Com os aminoglicosidos as médias foram de 41,8% para a gentamicina e de 59,2% para a estreptomocina, também com distribuição relativamente uniforme,

exceptuando o valor obtido no Hospital de Santo António para a estreptomocina (80,0%).

É de realçar que nas duas espécies se encontrou uma resistência elevada aos aminoglicosidos, não justificada pelo uso frequente e consequente pressão selectiva, o que é claro no caso da estreptomocina. As estirpes resistentes à gentamicina devem ser também consideradas resistentes à tobramicina, canamicina, netilmicina e amicacina²¹. Quando há resistência, deixa de ser alcançado o sinergismo na associação entre um aminoglicosido e uma penicilina ou um glicopéptido, associação recomendada na terapêutica das infecções graves²¹.

Finalmente, identificaram-se 30 estirpes (9,0%) de *E. faecium* resistentes à vancomicina e a todos os outros antibióticos, distribuídas de forma uniforme pelos hospitais. Neste caso, encontramos face a um microorganismo multiresistente, para o qual não se dispõe, no presente, de antimicrobianos com eficácia terapêutica, situação que ilustra o pessimismo com que é encarado o futuro das infecções causadas por esta bactéria²²⁻²⁴.

Como foi afirmado, é desejável que estudos deste tipo prossigam e sejam mais completos. Só assim se poderá conhecer de forma concreta a realidade nacional e acompanhar a constante evolução sofrida pelos microrganismos, tanto na sua expressão como agentes patogénicos como no comportamento face aos antimicrobianos disponíveis para a terapêutica.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Lilly Farma o apoio que lhes foi concedido para a realização do presente trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. MELO CRISTINO J, ALVES A F, CALADO E et al.: Microrganismos isolados em laboratórios hospitalares portugueses. Experiência de sete hospitais centrais. Rev Port D Inf 1994,17:147.
2. BARTLETT R C, MAZENS-SULLIVAN M, TETREAUZT J Z et al.: Evolving approaches to management of quality in Microbiology. Clin Microbiol Rev 1994,7:55.
3. EMORI T G, GAYNES R P: An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 1993,6:428.
4. KLOOS W E, BANNERMAN T L: Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Rev 1994,7:117.
5. VIAGAPPAN M, KELSEY M C: The origin of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. J Hosp Infect 1995, 30:217.
6. BRYAN C S: Clinical implications of positive blood cultures. Clin Microbiol Rev 1989,2:329.
7. MOELLERINGER Jr, R C: Emergence of *Enterococcus* as a significant pathogen. Clin Infect Dis 1992,14:1173
8. HALL L C M: Recent advances in understanding the epidemiology of enterococci. Rev Med Microbiol 1993,4:192.
9. MIMS C A, PLAYFAIR J H L, ROITT I M et al. (Eds): Medical Microbiology 1993, Urinary tract infections, 23.
10. JACOBY G A, CARRERAS I: Activities of β -lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1990,34:858.
11. KATSANIS G P, SPARGO J, FERRARO M J et al.: Detection of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum β -lactamases. J Clin Microbiol 1994,32:691.
12. JACOBY G A, MEDEIROS A A: More extended-spectrum β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1991,35:1697.
13. BINGEN E H, DESJARDINS P, ARLET, G et al.: Molecular epidemiology of plasmid spread among extended broad spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in a paediatric hospital. J Clin Microbiol 1993,31:179.

14. BRADFORD P A, CHERUBIN C E, IDEMYOR V et al.: Multiply resistant *Klebsiella pneumoniae* strains from two Chicago hospitals: Identification of the extended-spectrum TEM-12 and TEM-10 ceftazidime-hydrolyzing β -lactamases in a single isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 1994,38:761.
15. VOSS A, MILATOVIC D, WALLRAUCH-SCHWARZ C et al: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994,13:50.
16. BRUMFITT W, HAMILTON-MILLER J: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *New Engl J Med* 1989,320:1188.
17. CASEWELL M W: New threats to the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1995, 30S:465.
18. JOHNSON A P, UTTLEY A H C, WOODFORD N et al.: Resistance to vancomycin and teicoplanin: an emerging clinical problem. *Clin Microbiol Rev* 1990,3:280.
19. SCHWALBE R S, RITZ W J, VERME P R et al.: Selection for vancomycin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus haemolyticus*. *J Infect Dis* 1990,161:45.
20. SLAES D M, BINCZEWSKI B: Enterococcal resistance to vancomycin and related cyclic glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990,9:106.
21. HINDLER J A, SAHM D F: Controversies and confusion regarding antimicrobial susceptibility testing of Enterococci. *Antimicrob Newsletter* 1992,8:65.
22. SPERA Jr R V, FARBER B F: Multiply-resistant *Enterococcus faecium*. The nosocomial pathogen on the 1900s. *JAMA* 1992, 268:2563.
23. EDMOND M B, OBER J F, WEINBAUM D L et al.: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: Risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995,20:1126.
24. MURRAY B E: What can we do about vancomycin-resistant Enterococci? *Clin Infect Dis* 1995,20:1134.