

Avaliação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos de *Streptococcus Agalactiae* isolados em um hospital universitário

Evaluation of the antimicrobial sensitivity/susceptibility profile of *Streptococcus Agalactiae* isolated at a university hospital

Roberta Filipini Rampelotto¹, Rosmari Hörner², Rosiéli Martini³, Melise Nunes¹, Litiérri Razia¹, Thaís Comiz⁴.

¹Farmacêutica, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas na Universidade Federal de Santa Maria-UFSM

²Professora Doutora Associada do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas Universidade Federal de Santa Maria-UFSM

³Farmacêutica, Doutoranda da Universidade Federal de Santa Maria-UFSM

⁴Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Maria-UFSM

Resumo

Introdução: *Streptococcus agalactiae*, normalmente, é um colonizador do trato gastrointestinal e genitourinário de pessoas saudáveis. Essa bactéria Gram-positiva está frequentemente associada a infecções graves em recém-nascidos e gestantes e pode acometer também adultos imunossuprimidos ou com doenças de base. **Objetivo:** Avaliar a presença e a suscetibilidade à antimicrobianos de *Streptococcus agalactiae* isolados de espécimes clínicos submetidos à cultura no Hospital Universitário de Santa Maria. **Material e Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo de todas as culturas em que esse micro-organismo foi isolado, no período de três anos. **Resultados:** *Streptococcus agalactiae* foi isolado a partir de 141 espécimes clínicos e foi predominante em pacientes do sexo feminino (82,27%), com faixa etária entre 14 a 44 anos, sendo 35,46% gestantes. Entre os pacientes do sexo masculino houve isolamento desse micro-organismo somente na faixa etária acima de 45 anos. Os isolados apresentaram 100% de sensibilidade à ampicilina, benzilpenicilina, daptomicina, linezolid, penicilina, teicoplanina, tigeciclina e vancomicina. A maior resistência foi detectada para norfloxacin (43,59%). **Conclusão:** No presente estudo foi demonstrada uma boa sensibilidade perante os antimicrobianos beta-lactâmicos. Estudos que avaliam o perfil de sensibilidade das bactérias associadas aos aspectos de cada grupo de paciente são de extrema relevância, justamente pelo fato de direcionar, localmente, a decisão clínica na instituição do tratamento empírico, revertendo em segurança para o paciente.

Descritores: Cultura; Microbiologia; *Streptococcus Agalactiae*.

Abstract

Introduction: *Streptococcus agalactiae* normally is a colonizer of gastrointestinal and genitourinary tracts of healthy people. This Gram-positive bacterium is often associated with severe infections in newborns and pregnant women. It can also affect adults immunosuppressed or with underlying diseases. **Objective:** Evaluate the presence and antimicrobial susceptibility of the *Streptococcus agalactiae* isolates from clinical specimens submitted for culture medium at the University Hospital of Santa Maria. **Materials and Methods:** We conducted a retrospective study of all culture media in which this micro-organism was isolated during three years. **Results:** The *Streptococcus agalactiae* was isolated from 141 clinical specimens and was predominant in females (82.27%) with ages ranging from 14 to 44 years. Of these, 35.46% were pregnant. Among the male patients, this micro-organism was isolated only in those above 45 years. The isolates showed 100% of sensitivity to ampicillin, benzylpenicillin, daptomycin, linezolid, penicillin, teicoplanin, tigecycline and vancomycin. Greater antimicrobial drug resistance was detected to norfloxacin (43.6%). **Conclusion:** Our study has demonstrated good sensitivity against beta-lactam antimicrobials. Studies that evaluate the sensitivity of bacteria associated with aspects of each patient group are very important. These studies aim at guiding locally the clinical decision at the institution of the empiric treatment, which is reverted into the patient safety.

Descriptors: Culture; Microbiology, *Streptococcus Agalactiae*.

Introdução

Streptococcus agalactiae ou estreptococo beta-hemolítico do Grupo B de Lancefield (EGB) é uma bactéria Gram-positiva que coloniza mucosas dos seres humanos e animais, habitando especialmente o trato gastrointestinal e genitourinário⁽¹⁾. Esse

micro-organismo é conhecido como causador de infecção invasiva em mulheres grávidas e recém-nascidos (RN), sendo o principal agente etiológico da sepse neonatal, responsável por significativas taxas de morbidade e mortalidade⁽²⁻³⁾. No entanto,

Recebido em 11/02/2014

Aceito em 03/06/2014

Não há conflito de interesse

a infecção em adultos não gestantes vem sendo mencionada em nível mundial, com relatos frequentes nos Estados Unidos, Japão e Tailândia⁽⁴⁻⁶⁾.

Estima-se que essa bactéria coloniza a vagina e/ou reto em 10 a 30% das mulheres⁽⁷⁻⁸⁾, sendo as gestantes colonizadas geralmente assintomáticas, podendo transmiti-la verticalmente para o RN⁽⁹⁾. Os sinais clínicos ocorrem na maioria das vezes, durante a primeira semana de vida do RN causando pneumonia, meningite, osteomielite, artrite séptica, septicemia, sequelas neurológicas (visuais e auditivas), podendo levar ao óbito⁽⁷⁻⁸⁾. Já, nas gestantes, o EGB é capaz de causar de 2 a 7% das infecções urinárias (ITUs)⁽²⁾.

Nas últimas décadas, a participação do *S. agalactiae* em infecções se tornou crescente, sendo uma doença emergente, com destaque para homens adultos e mulheres não gestantes⁽¹⁰⁻¹¹⁾, especialmente nos idosos, e em pacientes em condições debilitantes⁽¹²⁾. A principal manifestação clínica nesses pacientes são ITUs, com bacteriúria assintomática, cistite, pielonefrite e uretrite, podendo ocorrer também na forma de doença invasiva, como endocardite, meningite, pneumonia, artrite, infecções de tecidos moles e septicemia⁽¹³⁻¹⁴⁾. Existem alguns fatores predisponentes para a aquisição de infecções causadas pelo *S. agalactiae*, entre eles o *diabetes mellitus* (DM), neoplasias, alterações geniturinárias, cirrose, nefropatias e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)^(5-6,13).

O objetivo deste estudo foi avaliar isolados de *S. agalactiae* em amostras biológicas de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Santa Maria (SM), Rio Grande do Sul (RS), durante o período de três anos (2010-2013), bem como seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo, com

levantamento epidemiológico e quantitativo dos dados. Foram analisadas todas as culturas de qualquer espécime clínico coletado de pacientes internados no HUSM, com isolamento de *S. agalactiae*, por um período de três anos (junho de 2010 a junho de 2013). Foram excluídas deste estudo amostras repetidas do mesmo paciente. Todas as culturas coletadas foram processadas conforme Procedimento Operacional Padrão (POP) do Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do HUSM.

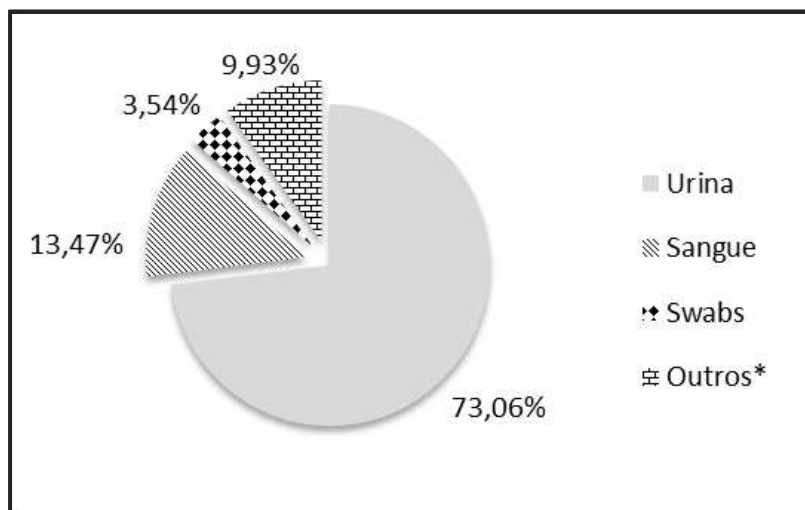
As amostras de urina foram semeadas em meio *Bromothymol blue lactose cystine agar* (*Brolacin*) Ágar (Merck®) e foram incubadas em estufa bacteriológica a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ por 18 a 48 horas. Após o crescimento do micro-organismo, foi realizada uma bacterioscopia direta da cultura, coloração pelo método de Gram e semeadura em placas contendo Ágar Sangue (AS) de carneiro. Posteriormente, foram incubadas em estufa bacteriológica a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ com 5% de gás carbônico (CO_2) por 18 a 48h.

As hemoculturas e o líquido cefalorraquiano (LCR) foram processados em equipamento automatizado Bactec 9240® (Becton Dickinson, Sparks, MD). Essas e as demais amostras foram semeadas em AS de carneiro. Posteriormente, as mesmas recomendações relacionadas acima foram seguidas.

Os testes de identificação das bactérias isoladas e os perfis de sensibilidade aos antimicrobianos foram realizados com auxílio do sistema automatizado MicroScan® (Simens) e Vitek®. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), número 10291913.3.0000.5346.

Resultados

No período estudado foram analisadas 141 culturas positivas, oriundas de vários materiais biológicos. Dessas culturas, o espécime clínico mais frequente foi a urina 103/141, seguido de amostras de sangue 19/141 (Figura 1).



*Tecido de pé = 2; Abscesso vesícula = 1; Abscesso coxa = 1; Abscesso escrotal = 1; Escarro = 1; Ferida do braço = 1; Ferida do punho = 1; Lavado Bronco Alveolar = 1; Líquido Cerebrospinal = 1; Lesão na Perna=1; Secreção traqueal = 1; Secreção vaginal = 1; Tecido de úlcera = 1.

Figura 1. Distribuição das culturas positivas para *Streptococcus agalactiae*, de acordo com o material isolado no período de julho de 2010 a julho de 2013, no HUSM, SM/RS

Os dados obtidos referentes às unidades hospitalares, nas quais se encontravam os pacientes internados com amostras positivas para o *S. agalactiae*, revelaram que o Centro Obstétrico foi a unidade com a maior porcentagem de isolamento (39,01%), seguida do Ambulatório (34,75%), conforme representado na Tabela 1.

O sexo feminino foi o mais acometido, com 82,27% das infecções (116/141) e, a faixa etária com infecções mais frequentes foi de 14 a 44 anos, com 53,90%. Os demais índices dos grupos etários podem ser visualizados na Tabela 2.

Tabela 1. Distribuição das culturas positivas para *S. agalactiae*, de acordo com os setores, no período de julho de 2010 a julho de 2013, no HUSM, SM/RS

Setor	Porcentagem %
Centro Obstétrico	39,01
Ambulatório	34,75
Pronto Atendimento Adulto	9,22
Unidade de Terapia Intensiva Neonatal	6,38
2º Andar	2,84
Sem identificação do setor	2,13
3º Andar	1,42
Bloco cirúrgico	1,42
4º Andar	1,42
Centro de Transplante de Medula Óssea	0,71
Pronto Atendimento Pediátrico	0,71

Entre os pacientes estudados, 35,46% (50/141) eram gestantes, 2,13% portadores de câncer de colo de útero, 2,13% portadores de DM, e 0,71% de cirrose, SIDA e transplantados renais,

respectivamente. Sendo que, 58,15% (82/141) não apresentaram nenhum fator predisponente.

O perfil de sensibilidade aos antimicrobianos das 141 amostras

Tabela 2. Distribuição das culturas positivas para *S. agalactiae*, de acordo com a faixa etária dos pacientes, no período de julho de 2010 a julho de 2013, no HUSM, SM/RS

Faixa etária	Masculino %	Feminino %
0 - 29 dias	01,42	09,93
1 mês - 13 anos	00,00	01,42
14 - 44 anos	05,67	53,90
45 ou mais	10,64	17,02

de *S. agalactiae* do presente estudo foram testados por dois sistemas automatizados, 73,05% pelo MicroScan® (Simens) e 26,95% pelo Vitek®. A Tabela 3 representa o perfil de sensibilidade

frente aos antimicrobianos das 141 amostras, segundo recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) de cada ano estudado: 2010, 2011, 2012⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Tabela 3. Perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dos 141 isolados de *S. agalactiae* das culturas positivas dos pacientes internados, no período de julho de 2010 a julho de 2013, no HUSM, SM/RS

Antimicrobianos Testados	Sensível	Intermediário	Resistente
Ampicilina	100% (39/39)	-	-
Benzilpenicilina	100% (38/38)	-	-
Ciprofloxacino	94,74% (36/38)	-	5,26% (2/38)
Clindamicina	74,36% (29/39)	-	25,64% (10/39)
Daptomicina	100% (102/102)	-	-
Eritromicina	76,92% (30/39)	-	23,08% (9/39)
Levofloxacino	93,14% (95/102)	1,96% (2/102)	4,90% (5/102)
Linezolida	100% (137/137)	-	-
Moxifloxacino	97,37% (37/38)	-	2,63% (1/38)
Norfloxacino	-	56,41% (22/39)	43,59% (17/39)
Penicilina	100% (96/96)	-	-
Teicoplanina	100% (39/39)	-	-
Tigeciclina	100% (36/36)	-	-
Vancomicina	100% (130/130)	-	-

Durante o período do estudo foi possível constatar o isolamento de *S. agalactiae* em 141 amostras. Um estudo retrospectivo, semelhante a este, foi realizado durante quatro anos em um hospital universitário na Tailândia, no qual foram encontradas 186 amostras positivas para *S. agalactiae*⁽¹²⁾. Quando comparado ao estudo atual, os resultados são semelhantes. Em uma pesquisa realizada em um hospital, localizado na Ilha Formosa, China, que avaliou apenas pacientes não gestantes pelo período de aproximadamente dois anos, foram encontrados 228 isolados de *S. agalactiae*⁽¹⁹⁾, resultado bastante superior ao detectado no estudo atual.

O maior isolamento dessa bactéria ocorreu em amostras de urina (73,06%), seguido de amostras de sangue (13,47%). Estes dados corroboram um estudo⁽¹²⁾ realizado em 2011, no qual foi encontrada uma prevalência maior em amostras de urina (42,47%) e sangue (21,05%). Resultado semelhante foi encontrado em um estudo retrospectivo⁽²⁰⁾, realizado em 2006 em um hospital terciário de Atenas durante cinco anos. Infecções causadas por *S. agalactiae* foram também mais frequentes em amostras de urina (55,07%), seguido de sangue (10,15%). Em relação aos setores de internação do HUSM, 44,7% eram pacientes ambulatoriais que realizaram consultas no pronto atendimento ou no ambulatório. Dados semelhantes a estudo presente na literatura, em que 47,7% dos *S. agalactiae* estudados foram oriundos de pacientes ambulatoriais⁽²⁰⁾.

O isolamento do *S. agalactiae* foi mais frequente em mulheres (82,27%) do que em homens, diferindo do estudo de Berger e colaboradores, no qual a porcentagem foi de 54,8%⁽¹²⁾. Outros estudos relataram taxas de aproximadamente 64% em pacientes do sexo feminino⁽¹⁹⁻²⁰⁾. A maior positividade ocorreu no sexo feminino e na faixa etária entre 14 a 44 anos, intervalo de idade correspondente ao período fértil das mulheres (51,90%). Porém, a literatura demonstra uma faixa etária média acima de 40 anos^(12,19-20).

Por meio desta pesquisa também foi possível verificar uma porcentagem de 11,35% e 27,66% em pacientes RN e com idade superior a 45 anos, respectivamente. Sendo assim, observou-se um número considerável de pacientes adultos não gestantes com infecção por *S. agalactiae* nesse hospital. O isolamento de *S. agalactiae* em gestantes é preocupante, e há necessidade de prevenção da contaminação do RN no momento do parto^(3,21). Essa infecção pode ser reduzida pela adoção de medidas, como a triagem entre 35 a 37 semanas de gestação, juntamente com a profilaxia antibiótica materna^(3,21) das mulheres colonizadas, o que possibilita a redução das taxas de morbimortalidade dos RN⁽²¹⁾.

Alguns pacientes apresentaram câncer de colo de útero (2,13%) e DM (2,13%), alguns eram portadores de cirrose (0,71%), SIDA (0,71%) e um transplantado renal (0,71%). Em estudo realizado por Berger e colaboradores⁽¹²⁾ em 2011 foram encontradas taxas superiores para DM (20,7%), seguido de doenças renais crônicas (12,2%), doenças malignas (9,7%) e cirrose (1,1%). Podemos observar que apenas a taxa de pacientes com cirrose foi similar ao resultado encontrado no estudo atual.

As infecções por *S. agalactiae* vêm sendo relatadas com elevada frequência em pacientes diabéticos^(4,6), em virtude do defeito

de imersão bacteriana pelos neutrófilos⁽²²⁾. A DM possui alta incidência e é um dos principais fatores de desenvolvimento de doenças invasivas por essa bactéria em pacientes não gestantes⁽²³⁾. Outra pesquisa retrospectiva de vigilância epidemiológica, realizada nos Estados Unidos, mostra que esse micro-organismo também causa morbimortalidade elevada em adultos, especialmente nos acometidos por DM, câncer, cirrose, disfunção renal e SIDA⁽⁴⁾.

Todos os isolados clínicos foram sensíveis a ampicilina, benzilpenicilina, daptomicina, linezolida, penicilina, teicoplanina, tigeciclina e vancomicina. Além disso, apresentaram elevada sensibilidade à ciprofloxacino (94,74%), moxifloxacino (97,37%), levofloxacino (93,14%), eritromicina (76,92%), clindamicina (74,36%). Estes resultados são semelhantes ao estudo de Berger e colaboradores, que encontraram 100% de sensibilidade à penicilina, levofloxacino e vancomicina em *S. agalactiae*⁽¹²⁾. Em outro estudo, 100% dos isolados apresentaram sensibilidade à penicilina, cefotaxima e vancomicina, no entanto, 44% de amostras eram não suscetíveis (intermediário ou resistente) à eritromicina⁽²⁰⁾, resultado bastante preocupante, pois a clindamicina e/ou eritromicina constituem os antibióticos de escolha para pacientes alérgicos à penicilina⁽²⁴⁾. Os isolados de *S. agalactiae* isolados no HUSM no período estudado apresentaram elevada sensibilidade aos antimicrobianos beta-lactâmicos que constituem a terapia de escolha para esse tipo de infecção⁽²⁴⁻²⁵⁾.

Conclusão

Os dados obtidos neste estudo enfatizam a importância do *S. agalactiae* como patógeno, abrangendo não apenas mulheres gestantes ou RN, mas também outros pacientes. Segundo os protocolos de tratamento atuais no HUSM, e em vários outros hospitais, os beta-lactâmicos constituem o tratamento de escolha em infecções causadas por esse micro-organismo, e nosso estudo demonstrou elevada sensibilidade a essa classe de antimicrobianos.

Estudos como este são importantes para avaliar as características dos pacientes em cada hospital, principalmente no que se refere ao perfil de sensibilidade detectado. Isto possibilitará a intervenção de mudanças no protocolo de tratamento de escolha ou uma maior cautela na administração dos antimicrobianos, proporcionando maior segurança ao paciente.

Referências

1. Filho DSC, Tibiriçá SHC, Diniz CG. Doença perinatal associada aos estreptococos do grupo B: aspectos clínico-microbiológicos e prevenção. HU Ver. 2008;34(2):127-34.
2. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010;59(RR-10):1-36.
3. Clifford V, Garland SM, Grimwood K. Prevention of neonatal group B streptococcus disease in the 21st century. J Paediatr Child Health. 2012;48(9):808-15.

4. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA*. 2008; 299(17):2056-65. doi: 10.1001/jama.299.17.2056.
5. Matsubara K, Yamamoto G. Invasive group B streptococcal infections in a tertiary care hospital between 1998 and 2007 in Japan. *Int J Infect Dis*. 2009;13(6):679-84. doi: 10.1016/j.ijid.2008.10.007.
6. Huang PY, Lee MH, Yang CC, Leu HS. Group B streptococcal bacteremia in non-pregnant adults. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006;39(3):237-41.
7. Moreira M, Lemos S, Neto S, Oliveira M. Prevenção da doença neonatal precoce por *Streptococcus* do grupo B no século XXI: do passado ao futuro. *Acta Obstet Ginecol*. 2013;7(3):180-9.
8. Buckler B, Bell J, Sams R, Cagle W, Bell S, Allen C, et al. Unnecessary Workup of Asymptomatic Neonates in the Era of Group B Streptococcus Prophylaxis. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010;1-3. doi:10.1155/2010/369654
9. Medscape [homepage na Internet]. c1994-2014 [acesso em 2013Nov 7]. Streptococcus Group B Infections; [aproximadamente 5 telas]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/229091-overview>
10. Chaiwarith R, Jullaket W, Bunchoo M, Nuntachit N, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. *Streptococcus agalactiae* in adults at Chiang Mai university hospital: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:149. doi:10.1186/1471-2334-11-149.
11. Borger IL, D'Oliveira REC, Castro ACD, Mondino SSB. *Streptococcus agalactiae* em gestantes: prevalência de colonização e avaliação da suscetibilidade aos antimicrobianos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(10):575-9.
12. Stoll BJ, Schuchat A. Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(6):499-503.
13. Ulett GC, Webb RI, Ulett KB, Cui X, Benjamin WH, Crowley M, et al. Group B *Streptococcus* (GBS) urinary tract infection involves binding of GBS to bladder uroepithelium and potent but GBS-specific induction of interleukin 1 α . *J Infect Dis*. 2010; 201(6):866-70.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement Approved Standard M100-S19. CLSI, Wayne: CLSI; 2010.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth information supplement, document M100-S20. Wayne: CLSI; 2011.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First information supplement, document M100-S21. Wayne: CLSI; 2012.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First information supplement, document M100-S23. Wayne: CLSI; 2013.
18. Wang YW, Su LH, Hou JN, Yang TH, Lin TY, Chu C, et al. Emergence of highly resistant strains of serotype Ib in Taiwan in 2006 to 2008. *J Clin Microbiol*. 2010;48(7):2571-4.
19. Falagas ME, Rosmarakis ES, Avramopoulos I, Vakalis N. *Streptococcus agalactiae* infections in non-pregnant adults: single center experience of a growing clinical problem. *Med Sci Monit*. 2006;12(11):447-51.
20. Sharmila V, Joseph NM, Arun Babu T, Chaturvedula L, Sistla S. Genital tract group B streptococcal colonization in pregnant women: a South Indian perspective. *J Infect Dev Ctries*. 2011;5(8):592-5.
21. Calvet HM, Yoshikawa TT. Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15(8):407-21.
22. Wong SS, Tsui K, Liu QD, Lin LC, Tsai CR, Chen LC, et al. Serotypes, surface proteins, and clinical syndromes of invasive Group B streptococcal infections in northern Taiwan, 1998-2009. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44(1):8-14.
23. Larppanichpoonphol P, Watanakunakorn C. Group B streptococcal bacteremia in nonpregnant adults at a community teaching hospital. *South Med J*. 2001;94(12):1206-11.
24. Croak A, Abate G, Goodrum K, Modrzakowski M. Predominance of serotype V and frequency of erythromycin resistance in *Streptococcus agalactiae* in Ohio. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1148-1150.

Agradecimentos: A toda equipe do LAC do HUSM, SM/RS.

Apoio financeiro: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-CAPES.

Endereço de correspondência:

Universidade Federal de Santa Maria-UFSM, Santa Maria, Rio Grande do Sul-RS. Prédio 26, Sala 1201, Campus da UFSM, CEP: 97015-900.
E-mail: rosmari.ufsm@gmail.com
