

CAPÍTULO 14

ANÁLISE DA RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS DE *Staphylococcus aureus* DE ORIGEM HOSPITALAR, DO PERÍODO DE 2010 A 2023

Data de submissão: 28/02/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Julia Franco Mariano

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9794509208238222>

Maria Fernanda Astun Dionísio

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/8243453564787518>

Alanis Cassamassimo Cardoso

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/2190929220658463>

Alexandre Casonatto

Hospital Universitário da Universidade
Estadual de Londrina
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1532749369617863>

Luana Vilella de Freitas

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/9110745052988645>

Jaqueline Dario Capobiango

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Pediatria
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4086610920656645>

Felipe Crepaldi Duarte

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/5120174525592260>

Gerusa Luciana Gomes Magalhães

Hospital Universitário da Universidade
Estadual de Londrina,
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/7014276892121341>

Aline Aparecida Bartiniski

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/6525018080738771>

Deisy Mara Lima de Oliveira Aurora

Universidade Estadual de Londrina,
Departamento de Patologia, Análises
Clínicas e Toxicológicas
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/3240041258472208>

Eliana Carolina Vespero

Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas, Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/4592425303792522>

Márcia Regina Eches Perugini

Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas, Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/0396629445823469>

RESUMO: O gênero *Staphylococcus aureus* é classificado como uma bactéria gram-positiva de grande relevância clínica, devido à sua capacidade de causar prejuízos homeostáticos ao hospedeiro, quando identificada em focos infecciosos. Além de ser encontrado colonizando a microbiota natural da pele e mucosas, esse patógeno pode tornar-se oportunista, principalmente quando relacionado a infecções no ambiente hospitalar, porém, com a alteração da resistência antimicrobiana, o perfil de colonização estendeu-se para indivíduos saudáveis em ambiente extra-hospitalar. A importância clínica em âmbito hospitalar está relacionada aos isolados classificados como *Methicillin-sensitive S. aureus* (MSSA), mas com prioridade aos *Methicillin-resistant S. aureus*. O presente estudo teve como objetivo, analisar a sensibilidade a antimicrobianos de isolados de *S. aureus*, realizadas no Hospital Universitário/UEL, no período de 2010 a 2023. Trata-se de uma pesquisa retrospectiva. As amostras de *S. aureus* foram isoladas de sangue, urina, líquidos cavitários, pele e partes moles, aspirado traqueal e secreção purulenta. A identificação e a sensibilidade a antimicrobianos foram determinadas previamente pelo Sistema Automatizado Vitek2® (bioMerieux). Os dados foram obtidos do sistema informatizado do Hospital. Foram classificados como MRSA os isolados resistentes a oxacilina e como MSSA, os sensíveis. Para facilitar a avaliação dos perfis de resistência, foi padronizado internamente no laboratório que, de acordo com a quantidade e os tipos de antimicrobianos resistentes, as amostras de MRSA foram categorizadas em tipos de antibiograma (antibiotipos) de A a G, assim, foi chamado de Antibiotipo A os isolados de *S. aureus* resistentes a todos os oito antimicrobianos testados (oxacilina (OX), penicilina (PEN), eritromicina (E), clindamicina (CLI), ciprofloxacina (CIP), gentamicina (GN), sulfametoxazol-trimetoprim (SXT) e rifampicina (RIF)). Como antibiotipo B os isolados a resistentes a sete antimicrobianos (OX, PEN, E, CLI, CIP, GN e SXT), mas sensíveis a um (RIF); como Antibiotipo C os resistentes a seis tipos (OX, PN, E, CLI, CIP e GN) e sensíveis a dois (SXT e RIF); como Antibiotipo D os resistentes a cinco tipos (OX, PN, E, CLI e CIP) e sensíveis a três (GN, SXT e RIF); como Antibiotipo E os resistentes a quatro tipos de antimicrobianos (OX, PN, E, CLI) e sensíveis a outros quatro (CIP, GN, SXT e RIF); como Antibiotipo F os resistentes a três tipos (OX, PN e E) e sensíveis a cinco (CLI, CIP, GN, SXT e RIF) e como Antibiotipo G os resistentes apenas a dois (OX e PN), e sensíveis aos demais antimicrobianos. Foram analisadas 4.448 amostras de *S. aureus* e, destes, 2.752 (61,8%) como MSSA e 1.696 (38,2%) foram classificados como MRSA. A frequência de MSSA variou de 162 (55,7%) em 2010 a 327 (69,2%) em 2023. Dentre os MRSA verificou-se que 960 (71,6%) foram categorizados como antibiotipo D, 142 (10,6%) como antibiotipo G e 125 (9,3%) como C, 90 (6,7%) como A, 32 (2,4%) como B. A frequência do antibiotipo D variou de 25,3% em 2010 a 84,2% em 2023. Avaliando-se a resistência de *S. aureus* ao longo dos anos verificou-se que MSSA foi mais frequente que MRSA e que esta diferença aumentou ao longo do tempo. O antibiotipo D foi o mais frequente em todo período. Os antibiotipos A, B e C, os quais possuem alta resistência, tiveram um declínio.

PALAVRAS-CHAVE: *Staphylococcus aureus*; MRSA; antimicrobianos; resistência.

ANALYSIS OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF HOSPITAL-RECEIVED *Staphylococcus aureus*, FROM 2010 TO 2023.

ABSTRACT: The genus *Staphylococcus aureus* is classified as a gram-positive bacterium of great clinical relevance due to its ability to cause homeostatic damage to the host when identified in infectious foci. In addition to being found colonizing the natural microbiota of the skin and mucous membranes, this pathogen can become opportunistic, especially when related to infections in the hospital environment. However, with the change in antimicrobial resistance, the colonization profile has extended to healthy individuals in the extra-hospital environment. The clinical importance in the hospital setting is related to isolates classified as Methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA), but with priority given to Methicillin-resistant *S. aureus*. The present study aimed to analyze the antimicrobial sensitivity of *S. aureus* isolates, carried out at the University Hospital/UEL, from 2010 to 2023. This is a retrospective research. *S. aureus* samples were isolated from blood, urine, cavity fluids, skin and soft tissues, tracheal aspirate and purulent secretions. Identification and antimicrobial susceptibility were previously determined by the Vitek2® Automated System (bioMerieux). Data were obtained from the Hospital's computerized system. Isolates resistant to oxacillin were classified as MRSA and those sensitive to MSSA. To facilitate the evaluation of resistance profiles, it was standardized internally in the laboratory that, according to the quantity and types of resistant antimicrobials, MRSA samples were categorized into antibiogram types (antibiotypes) from A to G. therefore, *S. aureus* isolates resistant to all eight antimicrobials tested (oxacillin (OX), penicillin (PEN), erythromycin (E), clindamycin (CLI), ciprofloxacin (CIP), gentamicin (GN), sulfamethoxazole-trimethoprim (SXT) and rifampicin (RIF) were called Antibiotype A. (OX, PEN, E, CLI, CIP, GN and SXT), but sensitive to one (RIF); Antibiotype C is resistant to six types (OX, PN, E, CLI, CIP and GN) and sensitive to two (SXT and RIF); Antibiotype D is resistant to four types of antimicrobials; (OX, PN, CLI) and sensitive to four others (CIP, GN, SXT and RIF); as Antibiotype E those resistant to three types (OX, PN and E) and sensitive to five (Cli, CIP, GN, SXT and RIF); and as Antibiotype G those resistant to only two (OX and PN), and sensitive to the other antimicrobials. A total of 4,448 samples of *S. aureus* were analyzed, and of these, 2,752 (61.8%) were classified as MSSA and 1,696 (38.2%) were classified as MRSA. The frequency of MSSA ranged from 162 (55.7%) in 2010 to 327 (69.2%) in 2023. Among MRSA, it was found that 960 (71.6%) were categorized as antibiotype D, 142 (10.6%) as antibiotype G and 125 (9.3%) as C, 90 (6.7%) as A, 32 (2.4%) as B. The frequency of antibiotype D ranged from 25.3% in 2010 to 84.2% in 2023. Evaluating the resistance of *S. aureus* over the years, it was found that MSSA was more frequent than MRSA and that this difference increased over time. Antibiotype D was the most frequent throughout the period. Antibiotypes A, B and C, which have high resistance, had a decline.

KEYWORDS: *Staphylococcus aureus*; MRSA; antimicrobials; resistance.

INTRODUÇÃO

Staphylococcus aureus são bactérias esféricas, gram-positivas, com cerca de 1 µm de diâmetro e são agrupadas em forma de cachos irregulares. São microrganismos anaeróbios facultativos, imóveis e não esporulados e são considerados catalase-positivo. Apresenta colônias arredondadas, lisas, de coloração creme e podem degradar hemolisina do agar-sangue produzindo β-hemólise, também possui a capacidade de fermentar o ágar manitol (Ratti; Sousa, 2009).

O primeiro isolamento e identificação foi por Ogston, o qual investigava infecções de feridas, na década de 1880. Com a expansão da medicina, ele rapidamente se tornou um dos principais agentes de infecções associadas a cuidados de saúde, sendo a causa de várias infecções. Ainda que a penicilina tenha oferecido alívio temporário, a resistência apareceu na década de 1940, devido ao gene *blaZ* da β-lactamase (Turner *et al.*, 2019).

S. aureus resistente à meticilina (MRSA) é um sério problema de saúde global que causa considerável morbidade e mortalidade. MRSA está associado principalmente a infecções de pele e tecidos moles, pneumonia, sepse, endocardite, osteomielite, e infecções relacionadas a dispositivos invasivos. As infecções por MRSA estão associadas a uma mortalidade mais elevada do que as infecções por *S. aureus* suscetível à meticilina (MSSA) (Vázquez-Sánchez *et al.*, 2019; Dryden *et al.*, 2010).

Além de ser resistente aos β-lactâmicos, uma parte significativa dos isolados de MRSA também apresenta resistência a outras classes de antimicrobianos, como quinolonas, aminoglicosídeos e macrolídeos, o que reduz as opções terapêuticas disponíveis. Já foi identificada resistência à linezolida, vancomicina e alguns antibióticos da última linha como ceftarolina e daptomicina. Por essas razões, o MRSA foi incluído na lista de patógenos cuja pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos são considerados prioridade (Vázquez-Sánchez *et al.*, 2022).

De acordo com estudos, 20% dos indivíduos são portadores nasais de *S. aureus* e 30% são portadores intermediários. Com isso, *S. aureus* é uma das principais razões para a disseminação de infecções hospitalares e comunitárias, o que causa consequências graves e pode ocasionar doenças fatais (Nandhini *et al.*).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo. Foram realizados estudos epidemiológicos de isolados de *S. aureus* provenientes de amostras de sangue, urina, líquidos cavitários, pele e partes moles, aspirado traqueal, e secreção de abscesso, coletadas de pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (HU/UEL), no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2023.

Para realização do estudo, foram analisados dados como espécie, amostra de origem, número de culturas com o microrganismo em estudo e perfil de resistência, obtidos do sistema informatizado (LABHOS®) do Laboratório de Microbiologia do Hospital. A identificação e a sensibilidade a antimicrobianos foram determinadas previamente pelo Sistema Automatizado Vitek2® (bioMerieux).

Foram classificados como MRSA os isolados resistentes à oxacilina e como MSSA, os isolados sensíveis. Para efeitos didáticos as amostras de MRSA foram categorizadas em antibióticos, de A a G, de acordo com os tipos de antimicrobianos resistentes, conforme tabela 1 abaixo.

ANTIBIÓTICO	OX	PN	E	CLI	CIP	GN	SXT	RIF
A	R	R	R	R	R	R	R	R
B	R	R	R	R	R	R	R	S
C	R	R	R	R	R	R	S	S
D	R	R	R	R	R	S	S	S
E	R	R	R	R	S	S	S	S
F	R	R	R	S	S	S	S	S
G	R	R	S	S	S	S	S	S

Tabela 1 – Categorias de antibióticos de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA).

Legenda: oxacilina (OX), penicilina (PEN), eritromicina (E), clindamicina (CLI), ciprofloxacina (CIP), gentamicina (GN), sulfametoxazol-trimetoprim (SXT) e rifampicina (RIF). Fonte: Autoria própria.

RESULTADOS

Foram analisadas, 4.448 amostras consecutivas de *S. aureus* de entre 2010 e 2023. Do total de amostras analisadas, 1.696 (38,2%) foram classificadas como MRSA e 2.752 (61,8%) como MSSA (figura 1).

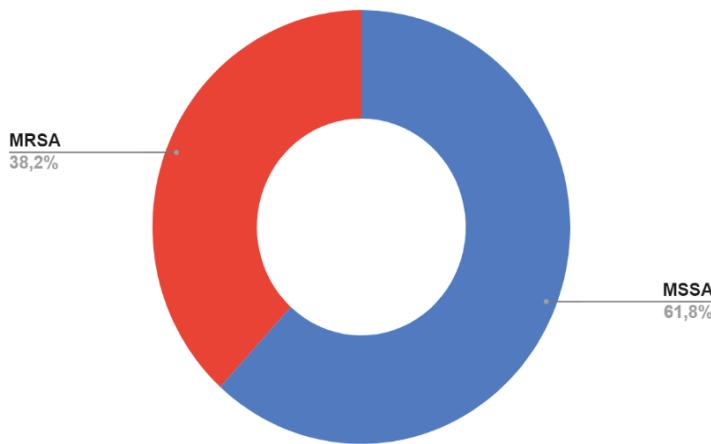


Figura 1: Distribuição da porcentagem de *S. aureus* de 2010-2023 com foco na resistência à Oxacilina.
Legenda: MRSA: *S. aureus* Resistente à Meticilina; MSSA: *S. aureus* Sensível a Meticilina. Fonte: Autoria própria.

Entre 2012 e 2014, o número de MRSA caiu de 150 (47,1%) para 95 (35,3%). Em 2012, o número de MRSA foi o maior, com 150 (47,7%). No ano de 2015 e 2016, foram os menores de registros de MSSA, com 150 e 134, respectivamente. O menor número de MRSA foi registrado em 2013 (38,3%) e 2014 (35,3%), com 95 nos dois anos. Em 2021, o número de MSSA chegou a 327 (69,2%), sendo o maior dentre o período analisado. Em 2023, o total de MSSA alcançou o maior número, com 327 (69,2%). Esses dados estão ilustrados na figura 2.

MRSA e MSSA

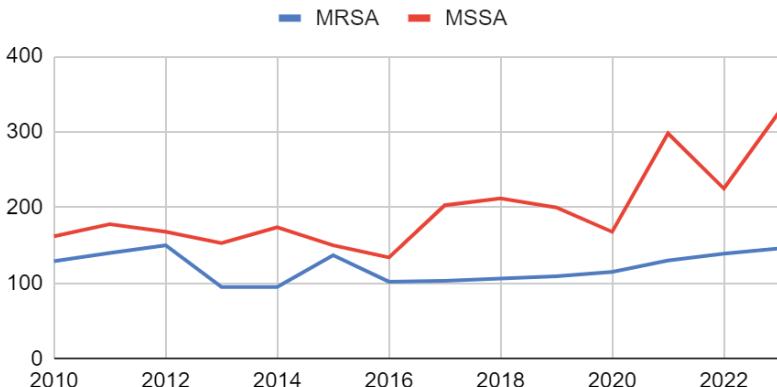


Figura 2: Distribuição temporal de MRSA e MSSA de 2010-2023. Legenda: *S.aureus* Resistente à Meticilina (MRSA); *S.aureus* Sensível a Meticilina (MSSA). Fonte: Autoria Própria.

Entre 1.696 amostras de MRSA avaliadas, verificou-se que 1.340 pertenciam aos antibiotipos A, B, C, D e G. O antibiotipo D foi o mais frequentemente identificado (960 – 71,6%), seguido pelos antibiotipo G (142 – 10,6%), antibiotipo C (125 – 9,3%), antibiotipo A (900 – 6,7%) e antibiotipo B (32 – 2,4%) conforme figura 2.

Avaliando-se a frequência dos antibiotipos ao longo do tempo verificou-se que em 2010 os antibiotipos B, C e D foram identificados em 29,8%, 30,4% e 25,5%, respectivamente.

A frequência do antibiotipo D foi o que mais aumentou ao longo do período analisado. Em 2010, representava 26 (25,5%), subindo para 53 (66,2%) em 2013 e alcançando 80 (84,2%) em 2023. Por outro lado, o antibiotipo C também teve um declínio, passando de 31 (30,4%) em 2010 para 2 (2%) em 2017 e atingindo 0% em 2020. Por fim, o antibiotipo G manteve-se relativamente constante, com 9 (8,8%) em 2010, 15 (15,8%) em 2014, 7 (10%) em 2019 e 13 (13,6%).

DISCUSSÃO

Este estudo identificou uma frequência maior de MSSA do que de MRSA com tendência de aumento ao longo do tempo. Além disto, verificou-se que a frequência de MRSA extremamente resistentes (antibiotipos A e B) reduziram a partir de 2010.

Um estudo realizado no Cairo relatado por Abouelfetouh (2017), obteve uma prevalência de 47,9% de MRSA, sendo semelhante a média de 47% registrada na América do Norte analisado por Diekema e colaboradores (2019), ressaltando que regiões distintas podem compartilhar os mesmos níveis elevados de MRSA.

Na publicação realizada por Diekema, et al. (2019), foram avaliados 191.460 *S. aureus* obtidos num período de 20 anos. A frequência global de MRSA foi de 77.146 (40,3%), tendo variado de 26,8% na Europa e 47,0% na América do Norte. Uma análise da tendência de resistência a meticilina ao longo do tempo, evidenciou que a proporção de MRSA entre isolados de *S. aureus* aumentou de 33,1% de 1997–2000 para 44,2% em 2005–2008, e então diminuiu para 42,3% de 2009–2012 e 39,0% de 2013–2016. Da mesma forma, ocorreu redução na resistência dos isolados de 51 MRSA a vários outros antimicrobianos entre 2010 e 2015. Nossos dados concordam com os apresentados por Diekeman et al., (2019) com relação à tendência temporal de MRSA.

A Alemanha, em particular, demonstra uma redução contínua nas taxas de MRSA, passando de 16% em 2010 para 10% em 2015, hospitalares representados no trabalho de Walter e colaboradores (2017).

O estudo de Tian, Zhang e Sun (2019) mostra a frequência temporal de *S. aureus*, sendo o período de 1998–2002, com a prevalência de apenas 8,4%, enquanto entre 2013–2017, ela aumentou significativamente para 63%.

O estudo de Ahmed et al (2024), analisou a prevalência e susceptibilidade antimicrobiana de MRSA, antes e depois da pandemia de COVID-19 em um hospital terciário Saudita. Mostra que a prevalência de *S. aureus* durante 2019 foi de 35,5%, dos quais MRSA foi de 44,8%. Durante 2020, a frequência de cepas de *S. aureus* foi de 16%, dos quais MRSA foi de 41,2%. Dados que condiz com o presente trabalho onde em 2019 a frequência anual de MRSA foi de 35,3% e em 2020 de 40,6%.

Neste trabalho, tivemos a prevalência do antibiotípico D, o qual é um MRSA e mostra resistência a outros antimicrobianos (OX, PN, E, CLI e CIP) e sensíveis a três (GN, SXT e RIF). Ahmed et al (2024), analisou o período pré e pós pandemia, comparando a resistência, tendo como resultado: Sensível a -sulfametoxazol-trimetoprim em 2019- 106 (88%) e 2020 70(100%). Já com a Eritromicina, como resultado 28 (24%) em 2019 e 15 (21%) em 2020. Tais dados condizem com o presente estudo.

Schulte & Munson, (2019) avaliaram 309 isolados clínicos de *S. aureus* coletados em Wisconsin. Foi observado resistência a penicilina para 86% dos isolados, a meticilina para 56,8%, a levofloxacina para 25%, clindamicina para 20,5%. Além disto, foi constatado que MRSA apresentaram taxas de resistência mais elevadas para clindamicina, eritromicina e levofloxacina quando comparados aos isolados MSSA. A proporção de MRSA diminuiu continuamente de 16% em 2010 para 10% em 2015.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, com o estudo analisado, observa-se um declínio na proporção de MRSA ao longo dos 14 anos, desse modo, o aumento de MSSA, o que chama a atenção para o acompanhamento dos perfis de resistência e sensibilidade do *S. aureus* nos hospitais. Em relação aos antibiotipos, houve uma frequência alta do antibiotipo D no período de 2010-2023. Os antibiotipos B e C, os quais possuem alta resistência, tiveram um declínio.

REFERENCIAS

- AHMED, O. B. et al. The Prevalence and Antimicrobial Susceptibility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Before and After the COVID-19 Pandemic in a Tertiary Saudi Hospital. **Cureus**, 24 fev. 2024.
- ALGAMMAL, A. M. et al. Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA): One health perspective approach to the bacterium epidemiology, virulence factors, antibiotic-resistance, and zoonotic impact. **Infection and Drug Resistance**, v. 13, p. 3255–3265, 2020.
- DIEKEMA, D. J. et al. Twenty-year trends in antimicrobial susceptibilities among *Staphylococcus aureus* from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 6, p. S47–S53, 15 mar. 2019.
- DRYDEN, M. et al. A European survey of antibiotic management of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* infection: Current clinical opinion and practice. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 16, n. SUPPL. 1, p. 3–30, 2010.
- GUO, Y. et al. **Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**Frontiers Media S.A., , 17 mar. 2020
- NANDHINI, P. et al. **Recent Developments in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Treatment: A Review**. **Antibiotics** MDPI, , 1 maio 2022.
- RATTI, RP; SOUSA, CP ***Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) e infecções nosocomiais**. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* , v. 2, 2009.
- SCHULTE, R. H.; MUNSON, E. *Staphylococcus aureus* resistance patterns wisconsin: 2018 surveillance of Wisconsin organisms for trends in antimicrobial resistance and epidemiology (swotare) program report. **Clinical Medicine and Research**, v. 17, n. 3–4, p. 72–81, 1 dez. 2019.
- TIAN, L.; ZHANG, Z.; SUN, Z. Antimicrobial resistance trends in bloodstream infections at a large teaching hospital in China: A 20-year surveillance study (1998-2017). **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 8, n. 1, 28 maio 2019.
- TURNER, N. A. et al. **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research**. **Nature Reviews Microbiology**. Nature Publishing Group, , 1 abr. 2019.
- VÁZQUEZ-SÁNCHEZ, D. A. et al. Molecular Epidemiology, Antimicrobial Susceptibility, and Clinical Features of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections over 30 Years in Barcelona, Spain (1990–2019). **Microorganisms**, v. 10, n. 12, 1 dez. 2022
- WALTER, J. et al. Decline in the proportion of methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates from non-invasive samples and in outpatient settings, and changes in the co-resistance profiles: An analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, 23 fev. 2017.