

PADRÃO DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS ENTRE CEPAS DE *Serratia marcescens* ISOLADAS DE PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS

LUIZ EDUARDO BERMUDEZ¹, ERALDO VIDAL²

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

Estudamos a epidemiologia e a resistência antimicrobiana de 47 cepas de Serratia isoladas de material clínico em pacientes imunossuprimidos. A maioria das cepas mostrou-se resistente à carbenicilina, ampicilina e cloranfenicol. A cefalotina foi eficaz contra apenas 26% das cepas isoladas. Entre todas, as drogas mais ativas foram amicacina, tobramicina, gentamicina, colistina.

UNITERMOS: Pacientes imunossuprimidos, *Serratia*, infecções hospitalares, resistência bacteriana.

INTRODUÇÃO

Os problemas associados a infecções hospitalares por *Serratia marcescens* vêm se tornando cada vez mais evidentes. Diversos autores têm descrito casos de infecções nosocomiais por *Serratia*, e o espectro das infecções inclui meningite, infecções pulmonares, septicemias, endocardite e uma grande variedade de infecções localizadas¹⁻⁵.

No que diz respeito a pacientes imunossuprimidos, a capacidade dessa bactéria em adquirir e demonstrar resistência à grande maioria dos antimicrobianos disponíveis, tem tornado a terapêutica efetiva cada vez mais difícil. Vários estudos recentes têm demonstrado a quase total ineficácia das cefalosporinas de primeira geração contra *Serratia marcescens*^{6, 7}. Somadas a estas, outras observações mostram um preocupante aumento na frequência de resistência à carbenicilina⁸ e até mesmo a alguns aminoglicosídeos⁹. Diferentes cepas de *Serratia*, isoladas de diferentes hospitais, parecem possuir padrões de resistência característicos.

Nós realizamos este estudo com a finalidade de conhecer os padrões de resistência às drogas, além da epidemiologia das infecções por *Serratia* em pacientes imunossuprimidos, no Instituto Nacional de Câncer (INCa), no Rio de Janeiro.

MATERIAIS E MÉTODOS

Um total de 47 cepas de *Serratia marcescens*, isoladas entre junho de 1981 e dezembro de 1982, de materiais clínicos, no INCa foram es-

tudadas no que diz respeito à sensibilidade aos antimicrobianos e características epidemiológicas das infecções.

Todas as cepas foram semeadas em primeira instância em ágar sangue, e a confirmação bioquímica do diagnóstico foi realizada através dos testes de arabinose, indol, fermentação de açúcares, motilidade e deoxyribonuclease. As fontes de isolamento das bactérias incluem urina, sangue, ferida cirúrgica, líquido ascítico, escarro, fezes e secreções.

O teste de sensibilidade aos antimicrobianos foi realizado pelo método de Kirby e Bauer. Resumidamente, foi utilizado ágar Mueller Hinton com os diversos antibióticos contidos em discos, nas seguintes concentrações: cefalotina (30 ug), ampicilina (10 ug), gentamicina (10 ug), tobramicina (10 ug), amicacina (10 ug), cloranfenicol (30 ug), kanamicina (30 ug), carbenicilina (100 ug) e colistina (10 ug). A placa foi colocada em estufa a 37°C durante 18-24 horas, e o teste foi lido levando-se em conta a área de inibição de crescimento ao redor do disco. As bactérias foram classificadas como sensíveis ou resistentes.

RESULTADOS

Topografia das infecções: Durante o período do estudo, *Serratia* foi isolada de 3,5% dos casos de infecção hospitalar no hospital. Aproximadamente metade dos casos foram infecções urinárias (25 casos). O restante, foram ferida cirúrgica (oito casos), ponta de cateter venoso (cinco casos), lesões de pele (dois casos), secreções infectadas (três casos), líquido ascítico (um caso),

¹Divisão de Doenças Infecciosas; ²Laboratório de Bacteriologia. Endereço atual do autor¹: Kuzell Institute for Arthritis and Infectious Diseases Research, Room 305, Medical Research Institute of San Francisco at Pacific Medical Center, 2200 Webster Street, San Francisco, California, 94115-1896 U.S.A., para onde toda correspondência deverá ser enviada.

TABELA 1 – RESISTÊNCIA DE *SERRATIA MARCESCENS* AOS ANTIBIÓTICOS CONFORME DETERMINADO PELO TESTE DE DIFUSÃO EM PLACA

Antibiótico	Cepas resistentes	
	INCa (47 cepas)	MD Anderson (18 cepas)
Carbenicilina	100	72
Ampicilina	96	100
Eritromicina	87	—
Cloranfenicol	76	44
Cefalotina	74	100
TMP/SMX	72	50
Tobramicina	65	44
Kanamicina	63	72
Gentamicina	54	44
Colistina	45	39
Amicacina	43	—
Ácido Nalidíxico	14	28

sangue (um caso), escarro (um caso), e fezes (um caso).

A grande maioria dos doentes dos quais *Serratia* foi isolada da urina, estavam com sonda vesical de demora por mais de cinco dias (92%). Das urinas contaminadas, 32% foram de pacientes submetidos a cirurgias abdominal e ginecológica, assim como 25% das infecções cirúrgicas por *Serratia* também ocorreram neste grupo de pacientes. Curiosamente, somente dois casos de infecção por *Serratia* foram encontrados em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva. Ambos foram infecções urinárias. Em pacientes neutropênicos, os casos deveram-se a infecções urinárias em pacientes com sonda vesical de demora, septicemia (um caso), e infecção associada a cateter endovenoso (três casos).

Resistência aos antibióticos: A tabela 1 mostra os resultados dos testes de sensibilidade com 48 cepas de *Serratia marcescens*. Dessas, 99,5% foram resistentes à carbenicilina, e 96% o foram à ampicilina. A droga mais efetiva foi a amicacina, porém 43% das cepas estudadas foram resistentes à droga. Colistina (45% das cepas resistentes), gentamicina (54% das cepas resistentes) e tobramicina (65% das cepas resistentes) seguiram em efetividade.

A resistência múltipla foi comum, como foi demonstrado pelo fato de que 30 das 47 cepas (63,8%) foram resistentes a pelo menos cinco das drogas testadas.

Testamos também a sensibilidade ao ácido nalidíxico, e 86% das cepas foram sensíveis ao mesmo. Porém, além de seu uso ficar restrito às infecções urinárias (53% dos casos), seu emprego no tratamento de infecções por germes gram-negativos em pacientes com sonda vesical difi-

cilmente leva à cura clínica. Apesar de 55% das cepas isoladas serem sensíveis à colistina, a concentração empregada no disco é acima da concentração plasmática não tóxica, o que torna o uso clínico da droga pouco viável.

DISCUSSÃO

Nossos resultados mostram uma grande taxa de resistência aos antibióticos entre as cepas de *Serratia marcescens* isoladas no Instituto Nacional de Câncer. Se compararmos esses dados a dados obtidos em hospitais gerais, veremos que nesses últimos, a maior parte das cepas isoladas é extremamente sensível à gentamicina e tobramicina (96 e 94%)¹⁰. Porém, como pode ser visto na tabela 1, no que diz respeito à resistência aos antibióticos, o comportamento das cepas isoladas em hospitais de câncer é muito semelhante, o que denota as condições ímpares das infecções nesses hospitais.

Os dados obtidos levam-nos a grande preocupação quanto ao tratamento de infecções graves por *Serratia* em pacientes imunossuprimidos. Cem por cento das cepas isoladas mostraram-se resistentes à carbenicilina, resistência esta provavelmente mediada por cromossomos e plasmídeos. Esta alta incidência de resistência pode muitas vezes estar relacionada à pressão seletiva exercida pelo antibiótico devido aos longos períodos de terapia antimicrobiana necessária em muitos desses pacientes. Medeiros e O'Brien¹¹ demonstraram resistência bacteriana transferível, devida a plasmídeos, em 21 de 22 cepas de *Serratia* resistentes a cinco ou mais antibióticos. Em nossos estudos nos laboratórios do INCa, RJ, utilizando duas cepas multirresistentes

de *Serratia*, nós conseguimos transferir resistência a aminoglicosídeos e cefalotina de ambas as cepas de *Serratia* para *Escherichia coli*, confirmando o papel de plasmídeos neste mecanismo.*

Estudos realizados por Kurtz e col.¹² demonstraram que o uso de cefalosporinas de terceira geração, como cefotaxime, moxalactan e cefoperazone, quando em associação com amicacina, agem sinergicamente contra cepas de *Serratia*. Note-se que neste estudo todas as 10 cepas de *Serratia* estudadas foram consideradas sensíveis à amicacina, a uma concentração "in vitro" de 32 ug/ml, o que representa uma concentração extremamente elevada, na realidade.

Trabalho realizado na Universidade da Virgínia por Kriester e col.¹³ mostrou que mais de 50% das infecções hospitalares por *Serratia* são infecções urinárias em pacientes com sonda vesical de demora. Somado a isto, esses pacientes apresentavam grande risco de desenvolver bacteremia secundária. Nossos estudos anteriores sobre infecções urinárias em pacientes com câncer confirmam esses dados, e mostram que o risco de desenvolver bacteremia secundária é extremamente elevado após sete dias de infecção¹⁴.

Portanto, esta bactéria parece mostrar predileção em produzir infecções urinárias em pacientes com doenças crônicas, além de possuir grande resistência à maioria dos antibióticos, seja por impermeabilidade da parede celular ou produção de betalactamase, fazendo das infecções por *Serratia* uma das mais difíceis de ser tratada.

Vários estudos mostram que a associação de um aminoglicosídeo com trimetoprim-sulfametoxazol ou com uma cefalosporina de terceira geração, parece constituir o esquema mais efetivo no tratamento dessas infecções.

Porém, devido às peculiaridades epidemiológicas da bactéria, estudos freqüentes devem ser realizados a fim de avaliar alterações na incidência de resistência aos antibióticos.

*(observação não publicada).

SUMMARY

Antimicrobial susceptibility of 47 strains of Serratia from immunosuppressed patients, was studied by using disk sensitivity. Most of the strains were resistant to ampicillin, carbenicillin and chloramphenicol. Cephalotin was active only against 26% of the strains. Among the tested drugs, amikacin, tobramycin, gentamicin and colistin were active against the tested strains.

UNITERMS: *Immunosuppressed patients, Serratia, nosocomial infections, bacterial resistance.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dodson WH: *Serratia marcescens* septicemia. Arch Inter. Med. 1968; 121: 145.
2. Ewing WH, Johnson JG, Davis BR: The occurrence of *Serratia marcescens* in nosocomial infections. CDC. 1962; Atlanta, Ga.
3. Wilfert JN, Barret FF, Kass EH: Bacteremia due to *Serratia marcescens*. N. Engl. J. Med. 1968; 279: 286.
4. Sanders CV, Luby JP, Johanson WG Jr: *Serratia marcescens* infections from inhalation therapy medications. Ann. Intern. Med. 1970; 73: 15.
5. Bodey GP, Rodrigues V, Smith JP: *Serratia* sp. infections in cancer patients. Cancer, 1970; 25: 199.
6. Bermudez LE, Vidal E: Sensibilidade de 1.156 cepas de Enterobactérias à carbenicilina e cefalotina. Rev. Bras. Patol. Clin. 1984; 20: 107.
7. O'Brien TF, Acari JF, Medeiros AA, et al: International comparison of prevalence of resistance to antibiotics. JAMA 1978; 239: 1518.
8. Shaeffer S, Winter J, Catelli A, et al: Specific distribution of R factors among *Serratia marcescens* strains isolated from hospital infections. Appl. Microbiol. 1971; 22: 399.
9. Meyer RD, Lewis RP, Halter J, et al: Gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* in a general hospital. Lancet. 1976; 1: 580.
10. Cooksey R, Bannister E, Farrar E Jr: Antibiotic resistance patterns of clinical isolates of *Serratia marcescens*. Antimicrob. Agents Chemother. 1975; 7: 396.
11. Medeiros AA, O'Brien TF: Contribution of R factors to the antibiotic resistance of hospital isolates of *Serratia*. Antimicrob. Agents Chemother. 1969; 2: 30.
12. Kurtz T, Winston DJ, Brukner DA, et al: Comparative in vitro synergistic activity of new beta-lactam antibiotics and amikacin against *P. aeruginosa* and *S. marcescens*. Antimicrob. Agents Chemother. 1981; 20: 239.
13. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP: Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. J. Infect. Dis. 1983; 148: 57.
14. Bermudez LE, Panza M, Vidal E: Análise dos fatores relacionados à incidência de infecções urinárias em pacientes com câncer. Rev. Bras. Cancerol. 1983; 29: 26.