

SENSIBILIDADE DOS ESTAFILOCOCOS COAGULASE POSITIVOS E NEGATIVOS A CERTOS ANTIBIÓTICOS¹

ALMIRA OLIVEIRA MOURA,* WANTUYL C. CUNHA,*
ALIA TUBAGI SALMITO *

SUMÁRIO: Estudou-se a sensibilidade de estafilococos coagulase positivos e negativos à ampicilina, à dicloxacilina, à feneticilina, hetacilina e à oxacilina. Fez-se também estudo comparativo dos diferentes graus de sensibilidade dos estafilococos coagulase positivos com os coagulase negativos.

Conforme demonstram os QUADROS I e II, há diferença significativa de sensibilidade para alguns antibióticos. O QUADRO III, entretanto, não permite concluir com segurança se os estafilococos coagulase positivos são ou não mais sensíveis entre si, do que os coagulase negativos frente às amostras testadas.

O presente trabalho é continuação dos nossos estudos sobre a sensibilidade dos estafilococos, aos quimioterápicos e antibióticos, publicados em 1961 (1) e 1965 (2).

Comprovada que está a possibilidade das penicilinas selecionarem raças de estafilococos resistentes, e mais ainda, estando também já comprovada a grande freqüência do aparecimento de reações colaterais graves capazes de pôr em risco não só a vida do paciente, mas também de obrigar a interrupção de tão importante terapêutica, é de todo conveniente que se conheça, cada vez melhor, o comportamento das diferentes raças de estafilococos, isoladas em pacientes nossos, e submetidos às nossas condições am-

bientais, a fim de que sendo indispensável o uso de uma dessas penicilinas, se possa aplicar, em cada caso, a mais conveniente para o paciente e a mais indicada para o tratamento.

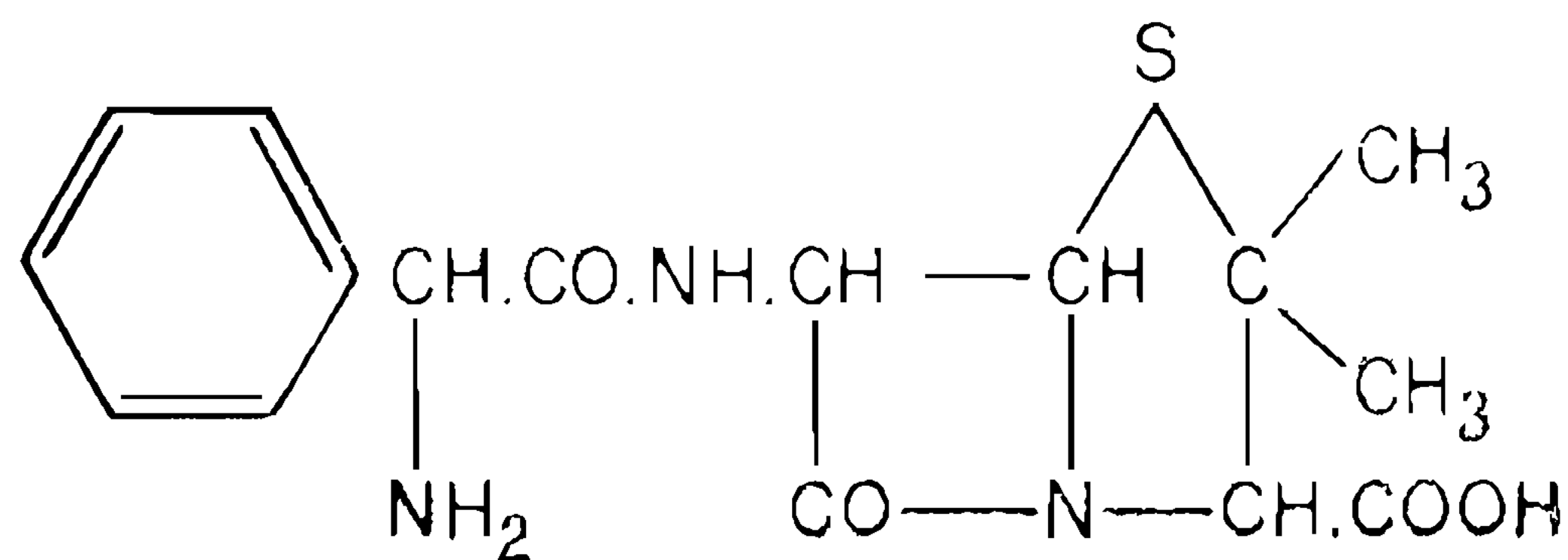
Após o isolamento do ácido 6-amino-penicilânico, foi possível o preparo de outros derivados da penicilina, os quais, entretanto, têm se mostrado possuir atividade muito próxima da penicilina G.

O ácido 6 D (—)-alfa-aminofenilacetamido poncilânico (ampicilina), mostrou-se diferente dos outros compostos de penicilina em virtude de sua ação simultânea sobre germes Gram positivos e negativos, além de agir em baixas concentrações.

1 Recebido para publicação em 14 de novembro de 1973.

* Pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde.

Fórmula estrutural — $C_{16}H_{19}N_3O_4S$



ROLINSON verificou que 77% das amostras de estafilococos que estudou foram sensíveis a 0.5 mcg./ml ou mesmo menos; mostraram-se entretanto não sensíveis "resistentes", à ação da ampicilina os estafilococos produtores de penicilinase (3).

Segundo LOURIEN (4) a ampicilina atua de modo muito semelhante à penicilina G quanto aos cocos; é estável em meio ácido e muito menos solúvel do que a penicilina G.

ANDERSON e col. estudando a ação da ampicilina verificou que ela é de modo inequívoco muito eficaz contra a *E. coli* e o *Proteus mirabilis*. É bactericida e parece não ser dotada de poder ototóxico, nefrotóxico e neurotóxico, como a kanamicina e a polimixina B (5).

HARDCASTLE considera a hetacilina o único derivado do ácido 6-amino penicilânico em que o grupo 6-amino é parte de um anel imidazolidinona; é o nome genérico do ácido 6-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidil penicilânico); é solúvel em pH 2-3; em meio ácido sua estabilidade é superior à da ampicilina; seu ponto isoelétrico é 2.5, ao passo que o da ampicilina é 4.7.

Seu espectro de ação é semelhante ao da ampicilina; após o nível san-

güíneo já se ter tornado constante, a concentração de ampicilina foi 81% daquele da penicilina G. A clearance renal de penicilina G foi quase duas vezes a da ampicilina; 0,75% de ambas as penicilinas foram excretadas pela urina, o que demonstra que o mecanismo renal foi o principal responsável pela diferença das concentrações sanguíneas. A hetacilina apresenta sempre níveis sanguíneos superiores ao da penicilina G e à ampicilina; 90% de sua eliminação são feitos pela urina.

Seis gramas de hetacilina por dia ou oito gramas de ampicilina, são equivalentes a 12 gramas de penicilina G (12.200.000 u) (6).

GRAVENKEMPER e cols. estudando comparativamente a oxacilina, a cloxacilina e a dicloxacilina, quanto ao comportamento delas, com amostras de estafilococos resistentes e susceptíveis à penicilina e amostras de Estreptococos do Grupo A e a pneumococos, chegaram aos seguintes resultados:

- a) A dicloxacilina, nova isoxazolyl penicilina, é mais ativa contra estafilococos penicilinase positivos do que a oxacilina e a cloxacilina;
- b) Os Estreptococos do Grupo A foram igualmente sensíveis aos três antibióticos;
- c) Houve diminuição da sensibilidade dos pneumococos à cloxacilina o que não se verificou em relação à dicloxacilina;
- d) A dicloxacilina foi consideravelmente mais ativa contra estafilococos meticilina resistentes do que a oxacilina (7).

A feneticilina é o ácido D- alfa-6- (alfa-fenoxypionamido) penicilânico. Sua ácido-resistência permite sua aplicação por via oral; é ativa contra vários germens Gram positivos, inclusive estafilococos, estreptococos e pneumococos (8).

MATERIAL E MÉTODOS

Isolamento — Foi feito de material colhido da nasofaringe e das amígdalas de portadores sadios e hospitalizados; de processos de osteomielites; de abscessos e de furúnculos. A colheita foi feita com "swab" estéril quando nas amígdalas e na nasofaringe; em casos diferentes empregou-se técnica mais indicada e mais conveniente para cada caso.

Placas de Pétri e Discos de Papel — Empregou-se placas com 15 cm de diâmetro e discos de papel de fabricação Labor-Bristol.

Antibióticos — Juntou-se a cada frasco contendo antibiótico, 5 ml de água destilada estéril e agitou-se até dissolver completamente. Os discos foram umedecidos com uma gota do antibiótico correspondente, usando-se o conta-gotas fornecido pelo próprio fabricante. A concentração final de antibiótico para cada disco foi 25 mcg., 5 mcg., 5 mcg., 25 mcg., e 30 mcg., respectivamente para a ampicilina, dicloxacilina, feneticilina, hetacilina e oxacilina.

Sementeira — Cultura de estafilococos em caldo simples pH 7.4.

Meios de cultura — Agar-simples, pH 7.4, camada alta e caldo simples, pH 7.4.

Teste de sensibilidade

1. Semear em caldo simples, pH 7.4 a amostra a ser testada e incubar a 37°C, 24h.
2. Juntar 0.5 ml da cultura em caldo simples a 20 ml de agar simples pH 7.4, camada alta, misturar bem, e colocar em placa de Pétri com 15 cm de diâmetro.

3. Deixar solidificar, retirar a água de condensação da superfície do meio.
4. Com auxílio de pinça, distribuir convenientemente os discos de papel, embebidos com os respectivos antibióticos.
5. Colocar na estufa a 37°C, 24 horas.
6. Leitura:
 - a) Halo de inibição até 14 mm de diâmetro — "POUCO SENSÍVEL";
 - b) De 14.1 mm a 20 mm — "SENSÍVEL";
 - c) Ausência de halo de inibição "RESISTENTE";
 - d) De 29.1 mm em diante — "MUITO SENSÍVEL".

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo do QUADRO I, demonstrativo dos diferentes graus de sensibilidade das amostras de estafilococos coagulase negativos, nos permite verificar que das 68 amostras estudadas, foram "MUITO SENSÍVEIS" à dicloxacilina 60.0%, 63.2% à oxacilina; 42.6% à ampicilina; 44.1% à hetacilina e 47% à feneticilina. Constata-se, portanto, que foi significativamente muito maior o número de amostras "MUITO SENSÍVEIS" à ampicilina, à hetacilina e à feneticilina (42.6%, 44.1% e 47.0%). Paralelamente, entretanto, nenhuma amostra mostrou-se resistente à dicloxacilina e à oxacilina, ao passo que 44.7%, 19.1% e 17.6% mostraram-se totalmente resistentes à ampicilina, à feneticilina e à hetacilina.

Tudo leva a crer que as amostras de estafilococos coagulase negativos, objeto deste estudo, apresentaram-se mais sensíveis à oxacilina e à dicloxacilina respectivamente, e muito mais resistentes à feneticilina (19.1%), hetacilina (17.6%) e ampicilina (14.7%).

QUADRO I

Amostras coagulase negativas				
Antibióticos	SENSIBILIDADE			
	Resist. %	P. Sensiv. %	Sensiv. %	M. Sensiv. %
Ampicilina	14.7	17.7	25.0	42.6
Dicloxacilina	—	1.5	38.2	60.3
Feneticilina	19.1	22.0	11.7	47.2
Hetacilina	17.6	26.4	11.7	44.3
Oxacilina	—	1.5	35.3	63.2

O QUADRO II, relativo aos diferentes graus de sensibilidade das 142 amostras coagulase positivas, nos permite verificar que 83.0% dentre elas foram "MUITO SENSÍVEIS" à oxacilina e 79.5% à dicloxacilina.

52.8%, 49.2% e 52.1%, foram "MUITO SENSÍVEIS" à ampicilina, feneticilina e à hetacilina. O grau de sensibilidade destas amostras à oxacilina e à dicloxacilina se aproxima muito; o mesmo se verificando entre si, o grau de sensibilidade das mesmas amostras à ampicilina, à feneticilina e à hetacilina.

Foram totalmente resistentes à ampicilina, à feneticilina e à hetacilina 16.9%, 21.3% e 19.0% respectivamente. Quanto à oxacilina uma amostra, e à dicloxacilina nenhuma amostra foi resistente.

Pode-se concluir, portanto, que as amostras coagulase positivas, objeto deste estudo, foram mais sensíveis à oxacilina (83.2%) e à dicloxacilina (79.5%) e, mais resistente à feneticilina (21.3%), hetacilina (19.0%) e à ampicilina (16.9%).

O QUADRO III procura mostrar em estudo comparativo, se os estafilococ-

QUADRO II

Amostras coagulase positivas				
Antibióticos	SENSIBILIDADE			
	Resist. %	P. Sensiv. %	Sensiv. %	M. Sensiv. %
Ampicilina	16.9	21.1	9.2	52.8
Dicloxacilina	—	0.7	19.8	79.5
Feneticilina	21.3	17.5	11.9	49.3
Hetacilina	19.0	16.9	11.9	52.2
Oxacilina	0.7	—	16.1	83.2

QUADRO III

Sensibilidade: Estudo comparativo

SENSIBILIDADE	ANTIBIÓTICOS ESTUDADOS									
	Ampicilina		Dicloxacilina		Feneticilina		Hetacilina		Oxacilina	
	Coag. +	Coag. —	Coag. +	Coag. —	Coag. +	Coag. —	Coag. +	Coag. —	Coag. +	Coag. —
Resistente	16.9	14.7	—	—	21.3	19.1	19.0	17.6	0.70	—
Pouco Sensível	21.1	17.7	0.7	1.5	17.5	22.0	16.9	26.4	—	1.5
Sensível	9.2	25.0	19.8	38.2	11.9	11.7	11.9	11.7	16.2	35.3
Muito Sensível	52.8	42.6	79.5	60.3	49.3	47.2	52.2	44.3	83.1	63.2

cos coagulase positivos são mais sensíveis ou mais resistentes às penicilinas que se estudou neste trabalho. A proporção de amostras de estafilococos coagulase positivos e negativos "RESISTENTES", "POUCO SENSÍVEIS" e "MUITO SENSÍVEIS" à ampicilina, foi quase a mesma. As amostras "SENSÍVEIS" apresentaram diferença tão grande que julgamos prudente considerá-la ser devido a algum fator intercorrente não identificado.

Quanto à dicloxacilina nenhuma amostra foi resistente; somente 0.7% e 1.5% foi "POUCO SENSÍVEL". A maior proporção de amostras foi "SENSÍVEL" ou "MUITO SENSÍVEL".

O grau de sensibilidade entre os estafilococos coagulase positivos e negativos quanto à feneticilina se equivale; o mesmo podendo-se dizer em relação à hetacilina e à oxacilina.

Os dados apresentados não nos permitem, apesar do tamanho da amostragem empregada, concluir com segurança se os estafilococos coagulase positivos e os negativos apresentam entre si, diferença significativa de sensibilidade aos antibióticos aqui estudados.

SUMMARY

Sensibility of positive and negative *Staphylococcus* coagulase to some antibiotics.

We studied the sensibility of positive and negative *Staphylococcus* coagulase to ampicillin, dicloxacillin, feneticillin, hetacillin. A comparative study of the different degrees of sensibility of positive and negative coagulase *Staphylococcus* was done too.

As it is shown in table I and II, there is a significant difference of sensibility to some antibiotics. Table III although doesn't allow us to conclude with security if the positive coagulase *Staphylococcus* are more sensitive among themselves, the negative ones or not, to the tested antibiotics.

AGRADECIMENTOS:

Agradecemos à preciosa colaboração da equipe técnica do nosso Laboratório: Valdir Valeriano da Silva, Leny de Almeida Mattos, Jayme Vieira, Hélio Antunes Fernandes de Lima e Mathias da Rocha e aos LABORATÓRIOS LABOR TERÁPICA-BRISTOL S.A. pela gentileza do fornecimento dos "DISCO-SOL".

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — CUNHA, W. CORRÊA, 1961, Portadores de Estafilococos Coagulase Positivos em Hospitais do Rio de Janeiro — Tese. — Rio de Janeiro.
- 2 — CUNHA, W. CORRÊA, 1965, Sensibilidade dos Estafilococos Coagulase Positivos e Negativos às Tetraciclinas e ao Cloranfenicol. O HOSPITAL, 68 (5):163-171.
- 3 — ROLINSON, G. N., Ph.D. & SHIRLEY STEVENS, B. Sc, 1961, Microbiological Studies On a New Broad-Spectrum Penicillin "Penbritin". *Brit. Med. J.* 5246:191-209.
- 4 — ROSS, SIDNEY, M. D., EVERETT W. LOVRIEN, M. D., EDMUND A. ZAREMBA S., LOUIS BOURGEOIS M. S., JOSÉ R. PUIG M. D. & WASHINGTON, D. C., 1962, Alpha-aminobenzyl Penicillin — New Broad Spectrum Antibiotic. *JAMA*, 182 (3):238-240.
- 5 — ANDERSON, K. N. & J. J. FLORDE, 1964, Effectiveness of Ampicillin Against Negative Bacteria. *JAMA*, 187(8):555.

- 6 — G. A. HARDCASTLE, JR.; D. A. JOHNSON, C. A. PENETTA, A. I. SCOTT & S. A. SOUTHERLAND, 1966, The Preparation and Structure of Hetacillin. *J. of Organic Chemistry*, 31 (3):897.
- 7 — SALUD B. TUANO; LEE D. JOHNSON, JEAN L. BRODIE & WILLIAM M. M. KIRBY, 1966, Comparative Blood Levels of Hetacillin, Ampicillin and Penicillin G. *New England J. of Med.*, 275(12):635.
- 8 — CHARLES F. GRAVENKEMPER M. D., JOHN V. BENETT, M. D., JEAN L. BRODIE, B. S. & WILLIAM M. M. KIRLY, M. D., 1965, Dicloxacillin — In vitro and Pharmacologic Comparisons With Oxacillin and Cloxacillin. *Arch. Inter. Med.*, 116(3)340-345.
- 9 — GARROD & O'BRADY, 1972, *Antibiotic and Chemotherapy* — 3.º Ed., pág. 72-73.