

Atividade antimicrobiana *in vitro* de quinupristina/dalfopristina para cocos gram-positivos isolados de cinco centros brasileiros: resultado do estudo de vigilância L-SMART

Antimicrobial in vitro activity of quinupristin/dalfopristin against gram-positive cocci isolated from 5 Brazilian centers: results from the local smart (L-SMART) surveillance study

Caio Mendes^{1,2}
Sumiko I. Sinto^{1,2}
André Hsiung^{1,2}
Carmen Oplustil^{1,2}
Lúcia Teixeira³
Adília Segura⁴
Dilair Souza⁵
Afonso Barth⁶
Antonio Carlos Nicodemo¹

Rio de Janeiro, v. 38, n. 3, p. 191-197, 2002

191

Journal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial

unitermos	resumo
Programas de vigilância de resistência	<p>Há alguns anos tem-se verificado um aumento progressivo da resistência de alguns cocos gram-positivos a determinados antimicrobianos. Este aumento da resistência tem sido observado principalmente no ambiente hospitalar, e as bactérias mais comumente envolvidas são os <i>Staphylococcus</i> spp. e os <i>Enterococcus</i> spp. Devido a este fato, novos antimicrobianos são avaliados para o tratamento de infecções causadas por estas cepas multirresistentes. A associação quinupristina/dalfopristina (Q/D), também conhecida como Synercid[®], é um antibacteriano da classe das estreptograminas, de uso endovenoso, composto por dois derivados semi-sintéticos da pristinamicina. A combinação das estreptograminas B e A na razão de 30:70 tem atividade antimicrobiana voltada para cocos gram-positivos, como <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., incluindo <i>S. pneumoniae</i> e <i>Enterococcus faecium</i>, sendo o <i>E. faecalis</i> habitualmente resistente. Neste estudo foi avaliada a atividade <i>in vitro</i> de Q/D e outros oito antimicrobianos frente a 631 amostras de cocos gram-positivos isoladas de cinco centros brasileiros, complementadas com outras 20 cepas de <i>E. faecium</i> resistentes à vancomicina, provenientes dos Estados Unidos. Para a avaliação da sensibilidade aos antimicrobianos foi determinada a concentração inibitória mínima (MIC) pelo método do Etest (AB Biodisk, Solna, Suécia) e as cepas testadas foram: <i>Staphylococcus aureus</i> (n = 267), <i>Staphylococcus coagulase negativo</i> (n = 131), <i>Streptococcus pneumoniae</i> (n = 130), <i>Streptococcus beta-hemolíticos</i> (n = 28), <i>Enterococcus faecalis</i> (n = 44) e <i>E. faecium</i> (n = 51). A Q/D demonstrou excelente atividade contra <i>Staphylococcus</i> spp., independente de serem sensíveis ou resistentes à oxacilina. Para <i>S. pneumoniae</i>, a Q/D apresentou igualmente uma ótima atividade, inclusive para as cepas com resistência intermediária ou total para penicilina. Entre as cepas de <i>E. faecium</i> sensíveis à vancomicina, o MIC₉₀ de Q/D obtido foi de 3µg/ml, sendo que 45% das cepas testadas foram sensíveis e 55% apresentaram sensibilidade intermediária à associação. Desta forma, pode-se afirmar que a associação Q/D representa uma nova opção para o tratamento endovenoso de infecções causadas por cocos gram-positivos, principalmente para as cepas multirresistentes, sendo também uma alternativa ao uso de glicopeptídeos.</p>
Resistência a antimicrobianos	
Cocos gram-positivos	

abstract key words

A progressive increase of resistance among Gram-positive cocci (GPC) towards some antimicrobial agents has been observed for the past few years. This rise of resistance, most often seen in Staphylococcus spp., and Enterococcus spp., has mainly been noticed in hospital environments. Due to these recent patterns of resistance, newly developed antimicrobial agents need to be evaluated for the treatment of infections caused by these multi-resistant microorganisms. Quinupristin/dalfopristin (Q/D), also known as Synercid[®], is an antimicrobial agent of intravenous administration, composed of two semi-synthetic derivatives of pristinomycin belonging to the group of streptogramins. The combination of streptogramins B and A at 3:7 ratio has an antimicrobial activity against gram-positive cocci. This combination has potent activity against gram-positive cocci such as Staphylococcus spp., Streptococcus spp. including Streptococcus pneumoniae, and Enterococcus faecium. However, strains of E. faecalis are usually resistant to this compound. The aim of this study was to evaluate the in vitro activity of Q/D and other eight antibiotics against 631 strains of GPC isolated from five Brazilian centers. Additionally, 20 vancomycin-resistant strains of E. faecium provided by a reference center from the United States were also included in this study. Minimal Inhibitory Concentrations (MICs) were determined by E-test methodology (AB Biodisk, Solna, Sweden), using standardized and controlled procedures. The evaluated strains were as follows: Staphylococcus aureus (267), coagulase negative Staphylococcus (131), Streptococcus pneumoniae (130), β-hemolytic Streptococcus (28), Enterococcus faecalis (44), and E. faecium (51). Quinupristin/dalfopristin presented an excellent activity against Staphylococcus spp., regardless if these were susceptible or not to oxacillin. Against S. pneumoniae, Q/D also presented excellent activity regardless of their susceptibility to penicillin. Among vancomycin susceptible E. faecium studied, the MIC₉₀ was 3mg/ml where 45% of the strains were susceptible, and 55% revealed intermediate resistance to quinupristin/dalfopristin. Overall, Q/D showed good activity against Staphylococcus spp., Streptococcus spp. including S. pneumoniae, and Enterococcus faecium representing a new option for the treatment of infections caused by multi-resistant gram-positive cocci, as well as an alternative for the use of glycopeptides.

Surveillance resistance programs

Antimicrobial resistance

Gram-positive cocci

1. Laboratório de Investigação Médica – LIM 54 – HC/FMUSP.
 2. Fleury – Centro de Medicina Diagnóstica.
 3. Instituto de Microbiologia – Universidade Federal do Rio de Janeiro.
 4. Laboratório Exame e Hospital de Base, Brasília.
 5. Hospital de Clínicas de Curitiba.
 6. Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- O estudo LSMART foi possível devido ao suporte financeiro da Aventis Pharma (Brasil).

Introdução

Os cocos gram-positivos são importantes agentes de infecção, e a resistência destes patógenos a antimicrobianos tem aumentado principalmente no ambiente hospitalar (2). Estes patógenos incluem *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase-negativos* (SCN), *Enterococcus* spp. e *Streptococcus pneumoniae* (2, 10).

Os *Staphylococcus* spp. oxacilina-resistentes geralmente também apresentam resistência a fluoroquinolonas, lincosamidas e macrolídeos, e a opção terapêutica atual são os glicopeptídeos. Porém há publicações em que se constata o isolamento de *S. aureus* oxacilina-resistente com sensibilidade reduzida a glicopeptídeos (GISA), tornando, desta forma, mais restritas as opções terapêuticas (5).

Entre os *Enterococcus* spp., há relatos de cepas resistentes à vancomicina em nosso meio (3, 11). Nos últimos anos, os enterococos têm emergido como importantes agentes de infecção hospitalar, tendo gerado sérios problemas devido ao desenvolvimento de resistência. Os *E. faecium* são geralmente menos suscetíveis aos antibióticos betalactâmicos e aminoglicosídeos, e as cepas de *E. faecium* resistentes a glicopeptídeos geralmente são resistentes a todos os outros antimicrobianos usualmente disponíveis (4).

Como consequência destas alterações no perfil de sensibilidade dos cocos gram-positivos, novos antimicrobianos estão sendo pesquisados e, neste estudo, avaliamos a atividade *in vitro* da Q/D utilizando 651 cepas de cocos gram-positivos como parte do programa de vigilância denominado Local Synercid® Microbiologic Assessment of Resistance Trends (L-SMART).

Materiais e métodos

No período de janeiro a outubro de 1999, cinco instituições de diferentes estados brasileiros (São Paulo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Paraná), além do Distrito Federal, forneceram cepas de bactérias gram-positivas obtidas de casos clínicos para avaliação *in vitro* da atividade da Q/D e de outros oito antimicrobianos.

Coube a cada centro participante avaliar cerca de 150 cepas, sendo 30 de *Staphylococcus aureus* sensíveis à oxacilina, 20 de *S. aureus* resistentes à oxacilina, 15 de *Staphylococcus coagulase-negativos* oxacilina-sensíveis, 20 de *Staphylococcus coagulase-negativos* oxacilina-resistentes, dez de *Enterococcus faecalis*, 20 de *Enterococcus faecium*, 30 de *Streptococcus pneumoniae* e cinco cepas

de *Streptococcus* beta-hemolíticos. Para complementar este estudo, um dos centros (LIM 54 – HC/FMUSP) testou adicionalmente 20 cepas de *E. faecium* resistentes à vancomicina, originárias dos Estados Unidos (Laboratório MRL).

Todas as cepas foram identificadas por espécie, de acordo com a metodologia preconizada pela Sociedade Americana de Microbiologia (7).

As cepas avaliadas eram provenientes de diversas amostras clínicas, como sangue, liquor, ossos e articulações, pele e estruturas da pele, líquido de cavidade abdominal, trato respiratório superior, trato respiratório inferior e outros.

Para a avaliação da resistência à Q/D e a outros antimicrobianos, foi utilizado o método do Etest (AB Biodisk, Solna, Suécia) para todas as cepas, com o inóculo ajustado na escala 0,5 de McFarland. Todas as placas foram incubadas a 35°C em estufa aeróbia, por 18 a 24 horas, exceto as placas de *Streptococcus* spp., que foram incubadas em estufa com 5% de CO₂. Os resultados foram interpretados utilizando-se os critérios interpretativos do método da microdiluição sugeridos pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards (9).

O controle de qualidade foi realizado com cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 e *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, toda vez que o teste da avaliação da resistência aos antimicrobianos era realizado.

Para *Staphylococcus* spp. as drogas avaliadas foram: quinupristina/dalfopristina, oxacilina, vancomicina, teicoplanina, ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina, gentamicina, penicilina e sulfametoxazol/trimetoprim.

Para *Enterococcus* spp. as drogas avaliadas foram: quinupristina/dalfopristina, vancomicina, teicoplanina, ciprofloxacina, ampicilina, penicilina, gentamicina *high-level* e estreptomina *high-level*.

Para *Streptococcus pneumoniae* as drogas avaliadas foram: quinupristina/dalfopristina, vancomicina, clindamicina, eritromicina, sulfametoxazol/trimetoprima, cloranfenicol, penicilina e cefotaxima.

Para *Streptococcus* beta-hemolíticos as drogas avaliadas foram: quinupristina/dalfopristina, vancomicina, clindamicina, eritromicina, cloranfenicol, penicilina e cefotaxima.

Resultados

As 651 cepas avaliadas estavam assim distribuídas: 267 *Staphylococcus aureus*, 131 *Staphylococcus coagulase-nega-*

tivos, 130 *Streptococcus pneumoniae*, 28 *Streptococcus* beta-hemolíticos, 44 *Enterococcus faecalis*, 31 *Enterococcus faecium* vancomicina-sensíveis e 20 *E. faecium* vancomicina-resistentes.

Entre os *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulase-negativos, respectivamente 44,6% e 58% eram resistentes à oxacilina, e o MIC₉₀ obtido nas cepas de *S. aureus* oxacilina-resistentes e oxacilina-sensíveis para Q/D foi de 0,5µg/ml. Para os *Staphylococcus* coagulase-negativos oxacilina-resistentes e oxacilina-sensíveis, o MIC₉₀ obtido para Q/D foi de 0,75µg/ml e 0,38µg/ml, respectivamente, com 100% de sensibilidade para ambas as espécies, conforme demonstrado nas Tabelas 1 e 2.

Do total das 130 cepas de *S. pneumoniae*, 95 (73%) eram sensíveis à penicilina, 31 (24%) apresentavam nível intermediário de resistência e quatro (3%) apresentavam resistência total à penicilina. O MIC₉₀ obtido para Q/D para as cepas de *S. pneumoniae* foi de 1µg/ml, mesmo para as cepas totalmente resistentes à penicilina, com 100% de sensibilidade. Para eritromicina e clindamicina, as cepas de *S. pneumoniae*, com MIC intermediário à peni-

lina, apresentaram 19% e 11% de resistência, respectivamente, conforme demonstrado na Tabela 3.

Entre as cepas de *Streptococcus* beta-hemolíticos, 11% apresentaram resistência à eritromicina, e houve 100% de sensibilidade para Q/D, vancomicina, betalactâmicos, clindamicina e cloranfenicol, conforme Tabela 4.

Entre os *E. faecalis*, 100% das cepas apresentaram sensibilidade aos glicopeptídeos e à ampicilina, sendo que para Q/D e penicilina as cepas apresentaram resistência de 80% e 11% respectivamente, conforme Tabela 5.

Entre as cepas de *E. faecium* resistentes à vancomicina, obtivemos um MIC₉₀ de 2µg/ml, com 70% de sensibilidade para Q/D e 30% com resistência intermediária, sendo que 90% destas cepas foram resistentes a ampicilina e penicilina, conforme demonstrado na Tabela 6.

Entre as cepas de *E. faecium* sensíveis a vancomicina e teicoplanina, o MIC₉₀ obtido para Q/D foi de 3µg/ml, com 45% de sensibilidade e 55% de resistência intermediária. A sensibilidade com relação à ampicilina e à penicilina foi de 74% e 65% respectivamente, como mostrado na Tabela 7.

Tabela 1

Atividade *in vitro* de quinupristina/dalfopristina (Q/D) e outros antimicrobianos frente a *Staphylococcus aureus* oxacilina-resistentes e sensíveis isolados de cinco centros brasileiros

Microorganismo	Antimicrobiano	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	% S	% R
<i>S. aureus</i> oxacilina-R n = 119	Ciprofloxacina	> 32	> 32	0,125 - > 32	5	93
	Clindamicina	> 256	> 256	0,032 - > 256	4	96
	Eritromicina	> 256	> 256	0,19 - > 256	2	98
	Gentamicina	> 256	> 256	0,25 - > 256	6	94
	Oxacilina	> 256	> 256	4 - > 256	0	100
	Penicilina	48	128	3 - > 256	0	100
	SXT	> 32	> 32	0,064 - > 32	16	84
	Q/D	0,38	0,5	0,094-1	100	0
	Teicoplanina	1,5	2	0,125-4	100	0
Vancomicina	1	1,5	0,38-3	100	0	
<i>S. aureus</i> oxacilina-S n = 148	Ciprofloxacina	0,19	0,38	0,064 - > 32	98	1
	Clindamicina	0,064	0,125	< 0,016 - > 256	97	3
	Eritromicina	0,19	12	0,047 - > 256	78	14
	Gentamicina (L)	0,25	0,75	0,047 - > 256	95	5
	Oxacilina	0,25	0,5	0,032-2	100	0
	Penicilina	1,5	6	< 0,016 - > 256	7	93
	SXT	0,047	0,094	0,008 - > 32	98	2
	Q/D	0,38	0,5	0,094-0,75	100	0
	Teicoplanina	1	2	0,125-6	100	0
Vancomicina	1	1,5	0,25-3	100	0	

SXT = sulfametoxazol/trimetoprim; S = sensível; R = resistente.

Atividade *in vitro* de quinupristina/dalfopristina (Q/D) e outros antimicrobianos frente a *Staphylococcus coagulase-negativos* (SCN) oxacilina-resistentes e sensíveis isolados de cinco centros brasileiros

Tabela 2

Microrganismo	Antimicrobiano	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	% S	% R
SCN oxacilina-R n = 76	Ciprofloxacina	0,5	> 32	0,047 - > 32	58	37
	Clindamicina	0,125	> 256	< 0,016 - > 256	58	40
	Eritromicina	12	> 256	0,032 - > 256	39	59
	Gentamicina	16	> 256	0,032 - > 256	32	65
	Oxacilina	16	> 256	0,5 - > 256	0	100
	Penicilina	8	> 256	0,032 - > 256	4	96
	SXT	3	> 32	0,023 - > 32	44	56
	Q/D	0,25	0,75	0,064-1	100	0
	Teicoplanina	2	8	0,016-48	96	4
	Vancomicina	1,5	2	0,5-3	100	0
SCN oxacilina-S n = 55	Ciprofloxacina	0,094	0,19	0,032 - > 32	98	2
	Clindamicina	0,064	0,125	< 0,016 - > 256	98	2
	Eritromicina	0,125	4	< 0,016 - > 256	89	9
	Gentamicina	0,094	24	< 0,064-64	89	9
	Oxacilina	0,125	0,25	0,032-0,25	100	0
	Penicilina	0,125	1	< 0,016 - > 256	60	40
	SXT	0,094	32	0,008 - > 32	89	11
	Q/D	0,25	0,38	0,094-0,5	100	0
	Teicoplanina	0,75	4	0,032-4	100	0
	Vancomicina	1,5	2	0,125-2	100	0

SXT = sulfametoxazol/trimetoprim; S = sensível; R = resistente.

Com relação aos aminoglicosídeos (*high-level*), 100% das cepas de *E. faecium* e *E. faecalis* foram inibidas pela estreptomina (independente das cepas serem sensíveis ou resistentes à vancomicina), e entre as cepas de *E. faecalis*, 82% foram inibidas pela gentamicina *high-level*, conforme Tabela 5. Para as amostras de *E. faecium* vancomicina-resistentes e sensíveis, 65% e 80% das cepas foram inibidas pela gentamicina *high-level*, como demonstrado nas Tabelas 6 e 7.

Conclusão e discussão

Diferentemente de outros inibidores da síntese de proteínas, como os macrolídeos e lincosaminas, que são inativados na presença dos genes *erm*, a associação Q/D pode determinar um efeito sinérgico e eficaz mesmo contra aqueles cocos gram-positivos que apresentam resistência cruzada aos antimicrobianos do grupo MLS: macrolídeos, lincosaminas e estreptogramina B (8).

Neste estudo, encontramos 45% de sensibilidade a Q/D entre as cepas de *E. faecium* sensíveis à vancomicina

e 70% de sensibilidade frente a cepas de *E. faecium* resistentes à vancomicina, não havendo resistência total em nenhuma das amostras testadas.

O percentual de sensibilidade obtido entre as cepas sensíveis à vancomicina difere dos obtidos no grupo de estudo GSMART para a América Latina, onde foram relatados 80% de sensibilidade a Q/D para as cepas de *E. faecium* sensíveis à vancomicina e apenas 12% de sensibilidade a Q/D para as cepas resistentes à vancomicina (11).

Do total das cepas de *E. faecium* sensíveis à vancomicina ($n = 31$), 55% apresentaram resistência intermediária a Q/D, com MIC₅₀ e MIC₉₀ de 1,5µg/ml e 3µg/ml, respectivamente, sendo que 13 destas 31 cepas foram isoladas na cidade do Rio de Janeiro. A maioria das cepas que demonstraram resistência intermediária apresentou MICs no valor de 1,5µg/ml e 2µg/ml.

É importante salientar que, neste estudo, nenhuma cepa se mostrou resistente a Q/D, e outro estudo, o Sentry, também detectou na América Latina, no Canadá e nos Estados Unidos, taxas de sensibilidade à Q/D de 66,7%, 89,4% e 92,3% respectivamente (10).

Tabela 3**Atividade *in vitro* de quinupristina/dalfopristina (Q/D) e outros antimicrobianos frente a *Streptococcus pneumoniae* isolados de cinco centros brasileiros**

Microrganismo	Antimicrobiano	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	% S	% R
<i>S. pneumoniae</i> penicilina-S n = 95	Cefotaxima	0,023	0,125	0,016-0,32	100	0
	Clindamicina	0,064	0,125	0,016 - > 256	97	2
	Cloranfenicol	1,5	2	0,125-6	100	0
	Eritromicina	0,047	0,094	0,016 - > 256	98	2
	Penicilina	0,016	0,032	0,006-0,064	100	0
	SXT	0,75	16	0,016 - > 32	49	27
	Q/D	0,5	1	0,125-1	100	0
	Vancomicina	0,38	0,75	0,032-1	100	0
<i>S. pneumoniae</i> penicilina-I n = 31	Cefotaxima	0,25	1	0,064-1,5	78	0
	Clindamicina	0,094	0,25	0,023 - > 256	89	11
	Cloranfenicol	1,5	2	0,19-8	97	3
	Eritromicina	0,064	3	0,023 - > 256	81	19
	Penicilina	0,25	1	0,064-1,5	0	0
	SXT	4	> 32	0,25 - > 32	11	68
	Q/D	0,5	1	0,19-1	100	0
	Vancomicina	0,38	0,5	0,125-1	100	0
<i>S. pneumoniae</i> penicilina-R n = 4	Cefotaxima	1	1,5	0,75-1,5	0	25
	Clindamicina	> 256	> 256	0,032 - > 256	25	75
	Cloranfenicol	2	8	0,5-8	75	25
	Eritromicina	4	> 256	1,5 - > 256	25	75
	Penicilina	1,5	2	1,5-2	0	100
	SXT	24	32	12-64	0	100
	Q/D	0,25	1	0,125-1	100	0
	Vancomicina	0,38	0,38	0,125-0,5	100	0

SXT = sulfametoxazol/trimetoprim; S = sensível; R = resistente; I = intermediário.

Tabela 4**Atividade *in vitro* de quinupristina/dalfopristina (Q/D) e outros antimicrobianos frente a *Streptococcus* beta-hemolíticos isolados de cinco centros brasileiros**

Microrganismo	Antimicrobiano	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	% S	% R
<i>Streptococcus</i> beta-hemolíticos n = 28	Cefotaxima	0,023	0,047	0,006-0,125	100	0
	Clindamicina	0,064	0,125	0,023-0,19	100	0
	Cloranfenicol	2	3	0,5-4	100	0
	Eritromicina	0,064	4	0,032-8	89	11
	Penicilina	< 0,016	0,023	< 0,016 - 0,032	100	0
	Q/D	0,25	0,5	0,094-0,75	100	0
	Vancomicina	0,25	0,75	0,19-1	100	0

S = sensível; R = resistente.

Tabela 5**Atividade *in vitro* de quinupristina/dalfopristina (Q/D) e outros antimicrobianos frente a *Enterococcus faecalis* isolados de cinco centros brasileiros**

Microrganismo	Antimicrobiano	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	% S	% R
<i>E. faecalis</i> n = 44	Ampicilina	0,75	3	0,023-6	100	0
	Ciprofloxacina	0,75	> 32	0,25 - > 32	73	23
	Estreptomicina (HL)	128	> 256	1,5 - > 256	100	0
	Gentamicina (HL)	12	> 1.024	< 0,064 - > 1.024	82	18
	Penicilina	1,5	16	0,032-24	89	11
	Q/D	12	> 32	0,5 - > 32	5	80
	Teicoplanina	0,25	0,5	0,047-1,5	100	0
	Vancomicina	1,5	2	0,38-3	100	0

S = sensível; R = resistente; HL = *high-level*.**Tabela 6****Atividade *in vitro* de quinupristina/dalfopristina (Q/D) e outros antimicrobianos frente a *Enterococcus faecium* não-pertencentes a isolados brasileiros**

Microrganismo	Antimicrobiano	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	% S	% R
<i>E. faecium</i> vancomicina-R n = 20	Ampicilina	32	256	1 - > 256	10	90
	Ciprofloxacina	1,5	3	0,5 - > 32	45	10
	Estreptomicina (HL)	> 256	> 256	24 - > 256	100	0
	Gentamicina (HL)	128	1.024	2 - > 1.024	65	35
	Penicilina	> 256	> 256	2-256	10	90
	Q/D	0,75	2	0,5-2	70	0
	Teicoplanina	1,5	32	0,25-64	60	15
	Vancomicina	> 256	> 256	32 - > 256	0	100

S = sensível; R = resistente; HL = *high-level*.**Tabela 7****Atividade *in vitro* de quinupristina/dalfopristina (Q/D) e outros antimicrobianos frente a *Enterococcus faecium* isolados de cinco centros brasileiros**

Microrganismo	Antimicrobiano	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	% S	% R
<i>E. faecium</i> vancomicina-S n = 31	Ampicilina	2	128	0,064 - > 256	74	26
	Ciprofloxacina	1	3	0,25-4	55	10
	Estreptomicina (HL)	128	> 256	0,38 - > 256	100	0
	Gentamicina (HL)	8	> 1.024	0,125 - > 1.024	80	20
	Penicilina	4	> 256	0,094 - > 256	65	34
	Q/D	1,5	3	0,23-3	45	0
	Teicoplanina	0,38	0,75	0,047-1,5	100	0
	Vancomicina	0,5	1,5	0,25-2	100	0

S = sensível; R = resistente; HL = *high-level*.

As 20 cepas de *E. faecium* vancomicina-resistentes aqui analisadas mostraram 70% de sensibilidade à Q/D, sendo que as restantes mostraram resistência intermediária, e, neste grupo de amostras com resistência intermediária, a maioria apresentou MICs de 1,5µg/ml (cepas com resistência intermediária encontram-se na faixa > 1µg/ml a < 4µg/ml).

Os resultados aqui obtidos são relevantes, pois também outros relatos têm mostrado bons resultados clínicos e microbiológicos em pacientes com infecções por *E. faecium* vancomicina-resistentes, quando tratados com Q/D (6).

Entre as cepas de *E. faecalis* (n = 44), verificaram-se 100% de sensibilidade à ampicilina, e 89% de sensibilidade à penicilina. Entre os *E. faecium* sensíveis à vancomicina, 74% apresentaram sensibilidade à ampicilina, e 26% mostraram-se resistentes, havendo um aumento no percentual de resistência (10%) em relação aos encontrados pelo estudo GSMART (11).

A Q/D apresentou excelente atividade *in vitro* para cepas de *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulase-negativos, mes-

mo entre as cepas oxacilina-resistentes, com 100% de sensibilidade. A Q/D apresentou também excelente atividade *in vitro* para as cepas de *S. pneumoniae* (100% de sensibilidade), inclusive para as cepas resistentes à penicilina.

Para as cepas de *Streptococcus* beta-hemolíticos (n = 28), a Q/D apresentou igualmente uma ótima atividade *in vitro*, com MIC₅₀ e MIC₉₀ de 0,25µg/ml e 0,5µg/ml, respectivamente.

Com base neste estudo e em outros estudos *in vitro* (1, 10, 11), pode-se concluir que a associação Q/D representa uma nova opção para o tratamento endovenoso de infecções causadas por cocos gram-positivos multiresistentes, sendo também uma opção ao uso de glicopeptídeos.

Agradecimentos

Agradecemos a valiosa contribuição de todos os centros participantes e a Thais Cocarelli pela ajuda na análise estatística dos resultados.

Referências

- Chang, S.C. et al. *In vitro* activity of quinupristin/dalfopristin against clinical isolates of common gram-positive bacteria in Taiwan. *Diag. Microbiol. Infect. Dis.*, 33: 299-303, 1999.
- Cormican, M.G. & Jones, R.N. Emerging resistance to antimicrobial agents in gram-positive bacteria. *Drugs*, 51 (suppl. 1): 6-12, 1996.
- Dalla Costa, L.M. et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: first case in Brazil. *Bras. J. Infect. Dis. (BJID)*, 2(3): 160-3, 1998.
- Eliopoulos, G.M. et al. Characterization of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates from the United States and their susceptibility *in vitro* to dalfopristin-quinupristin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 42: 1088-92, 1998.
- Hiramatsu, K. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains with reduced vancomycin susceptibility. *J. Antimicrob. Chemother.*, 40: 135-6, 1997.
- Moellering, R.C. et al. The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 44: 251-61, 1999.
- Murray, P.R. et al. *Manual of Clinical Microbiology*. 6.ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995.
- Nadler, H. et al. Quinupristin/dalfopristin: a novel selective-spectrum antibiotic for the treatment of multi-resistant and other gram-positive pathogens. *Clin. Microbiol. Newsletter*, 21(13): 103-12, 1999.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: ninth informational supplement, M10-S9. Wayne, PA, 1999.
- Pfaller, M. et al. Survey of blood stream infections attributable to Gram-positive cocci: antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and Latin America from the Sentry Antimicrobial Surveillance Program. *Diag. Microbiol. Infect. Dis.*, 33: 283-97, 1999.
- Sader, H.S. et al. Antimicrobial susceptibility of quinupristin/dalfopristin tested against Gram-positive cocci from Latin America: results from the Global SMART (GSMART) surveillance study. *Bras. J. Infect. Dis. (BJID)*, 5(1): 21-31, 2001.

Endereço para correspondência

Caio Mendes
Seção de Microbiologia
Fleury – Centro de Medicina Diagnóstica
Av. General Waldomiro de Lima 508
CEP 04344-070 – São Paulo-SP
e-mail: caio.mendes@fleury.com.br