ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Avaliação da sensibilidade aos antimicrobianos de *S. aureus* em lesões de impetigo

Evaluation of antimicrobial susceptibility of S. aureus in impetigo lesions

/ A. R. Dias¹ / P. Miranda¹ / M. M. Zarcos¹

¹ Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Leiria, Portugal

Correspondência:
Ana Rita Dias
Rua das Olhalvas
2410-197 Leiria, Portugal
Telefone: 244 817 053 (Serviço de Pediatria,
Centro Hospitalar de Leiria)
Email: ritadias@myself.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em 10/01/2018

Artigo aceite para publicação em 23/02/2018

/ Resumo

Introdução: O impetigo é a infeção cutânea mais frequente em idade pediátrica, sendo *S. aureus* o principal agente responsável.

Objetivos: Identificar o espectro de sensibilidade aos antimicrobianos de *S. aureus* isolados em lesões de impetigo.

Métodos: Estudo transversal. Recolha dos dados clínicos de crianças e adolescentes observadas numa urgência pediátrica com diagnóstico de impetigo. Realizou-se zaragatoa do exsudado de uma lesão de impetigo e das fossas nasais a todos os participantes. Registaram-se 95 diagnósticos de impetigo. Incluíram-se os participantes com isolamento de *S. aureus* numa das lesões e cuja resposta à terapêutica foi possível avaliar.

Resultados: Incluíram-se 70 participantes, 51,4% do género masculino, com média de idades de 5,8 anos. Isolou-se *S. aureus* nas fossas nasais em 57,1% dos doentes. Foram medicados com flucloxacilina 66,1%; amoxicilina/ácido clavulânico 22,9%; ácido fusídico tópico 58,6% e 4,3% com mupirocina tópica. Identificaram-se as seguintes resistências de *S. aureus*: 81,4% benzilpenicilina; 78,6% ácido fusídico; 7,1% eritromicina; 5,7% clindamicina; 1,4% oxacilina e 1,4% levofloxacina. Foi identificado um caso de *S. aureus* multirresistente nesta amostra (1,4%).

Conclusão: Nesta amostra *S. aureus* apresentou mais resistências ao ácido fusídico em relação ao que está descrito noutros estudos, e menos à clindamicina e eritromicina. Registou-se um caso de resistência à meticilina.

Palavras-chave: Impetigo; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente

/ Abstract

Introduction: Impetigo is the most common skin infection encountered in children, caused mainly by S. aureus.

Objectives: To identify antimicrobial susceptibility of *S. aureus* isolated from impetigo lesions.

Methods: Cross-sectional study. Clinical data from children and adolescents with impetigo lesions observed in a pediatric emergency was collected and analyzed. A nasal and impetigo lesion swab was performed to all participants. 95 diagnoses of impetigo were obtained. Participants were included if they had S. aureus isolation and the response to therapy could be evaluated.

Results: 70 participants were included, 51.4% of the male gender, with a mean age of 5.8 years. S. aureus nasal carriage was identified in 57.1% of patients. Treatment was performed with flucloxacillin in 66.1%, amoxicillin/clavulanic acid 22.9%, topical fusidic acid 58.6% and 4.3% with topical mupirocin. S. aureus were resistant: 81.4% to benzylpenicillin, 78.6% fusidic acid, 7.1% erythromycin, 5.7% clindamycin, 1.4% oxacillin and 1.4% levofloxacin. One methicillin-resistant S. aureus was identified in this sample [1.4%].

Conclusion: In this study, S. aureus resistance to fusidic acid was more common compared to what was described in other studies, and less common to clindamycin and erythromycin. One case of methicillin-resistance was identified.

Keywords: impetigo; Staphylococcus aureus; methicillin-resistant Staphylococcus aureus

/ Introdução

O impetigo é a infeção cutânea mais frequente em idade pediátrica. Trata-se de uma infeção bacteriana cutânea superficial que, na sua forma mais comum – impetigo não bolhoso –, se caracteriza pelo aparecimento de lesões vesiculares que rompem, originando uma erosão superficial coberta por uma crosta cor de mel. O impetigo classifica-se como primário, quando surge em pele previamente saudável, ou secundário, quando a infeção ocorre em circunstâncias em que há alteração da barreira cutânea¹. Os agentes bacterianos responsáveis são *S. aureus* e *S. pyogenes*, com um predomínio de *S. aureus*¹, embora uma alternância entre os dois tenha sido observada².

O estudo etiológico por Gram e exame cultural é recomendado para identificação do agente causal. Porém, o tratamento sem exame microbiológico é aceitável nos casos típicos³.

A resolução das lesões ocorre com frequência de forma espontânea em duas a três semanas¹. Porém, a antibioterapia está indicada para abreviar o tempo de resolução das lesões e reduzir a transmissão da doença⁴. O tratamento tópico com mupirocina ou retapamulina é tão eficaz como os antimicrobianos orais no

tratamento do impetigo. No entanto, está recomendada a terapêutica sistémica preferencial em doentes com muitas lesões e em surtos de impetigo, para diminuir a transmissão da infeção. Dado que a maioria de *S. aureus* isolados em lesões de impetigo são sensíveis à meticilina, as penicilinas resistentes às penicilinases orais e as cefalosporinas de primeira geração são habitualmente eficazes no seu tratamento. Perante história de alergia à penicilina ou infeções por *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), as alternativas terapêuticas incluem doxiciclina, clindamicina ou cotrimoxazol. Se o agente causal for o estreptococo, a penicilina é o tratamento de primeira linha, dispondo-se dos macrólidos ou da clindamicina para os pacientes com alergia à penicilina³.

As alterações na incidência dos agentes causais e a prevalência das resistências aos antimicrobianos no impetigo não são bem conhecidas⁵. É, portanto, pertinente conhecer as resistências destes agentes etiológicos aos antimicrobianos, de forma a delinear uma melhor abordagem terapêutica.

Este estudo realizou-se com os objetivos de identificar o espetro de sensibilidade aos antimicrobianos de *S. aureus* isolados em lesões de impetigo numa população pediátrica, bem como avaliar a sua resposta ao tratamento antimicrobiano instituído empiricamente.

/ Material e Métodos

Realizou-se um estudo descritivo transversal que decorreu no período de 1 junho a 30 de setembro de 2015. Registaram-se os dados clínicos de todas as crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 0 e os 17 anos, observadas na urgência pediátrica do Centro Hospitalar de Leiria, Portugal (hospital nível II) com diagnóstico de impetigo. Efetuou-se zaragatoa do exsudado de uma lesão de impetigo e zaragatoa das fossas nasais a todos os participantes. Todos foram medicados empiricamente com antibioterapia. Ficou agendada uma consulta sem presença do doente, por contacto telefónico, para avaliar a evolução da doença, a qual se realizou 2-7 dias após o episódio de urgência.

Foram excluídos os participantes que não apresentaram isolamento de *S. aureus* no exame microbiológico da lesão de impetigo, e aqueles que não atenderam o telefone para avaliar a evolução da doença após tratamento na urgência pediátrica.

A identificação do agente causal do impetigo realizou-se por exame cultural no laboratório de microbiologia do Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar de Leiria, de acordo com os procedimentos-padrão. Os testes de suscetibilidade aos antimicrobianos foram realizados utilizando o método de discodifusão para benzilpenicilina, ácido fusídico, eritromicina, clindamicina, oxacilina e levofloxacina.

As variáveis em estudo foram: idade, localização das lesões de impetigo, número de lesões, existência de porta de entrada, contactos com portadores de lesões de impetigo, condições de higiene, terapêutica instituída na urgência pediátrica, evolução após o tratamento, resultados dos exames microbiológicos das fossas nasais e da lesão e resultados dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Leiria. Foi obtido consentimento informado dos representantes legais de todos os participantes. Os direitos dos participantes foram assegurados, respeitando a sua disponibilidade e a sua participação anónima e voluntária.

Realizou-se a análise estatística descritiva dos dados em Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 22®).

/ Resultados

Caracterização da amostra

Durante o período do estudo foram realizados 95 diagnósticos de impetigo. Destes, 12 foram excluídos por não ter sido possível avaliar a evolução da doença (por não atenderem o contacto telefónico agendado). Em 11 casos, o exame microbiológico da lesão foi negativo e verificaram-se 2 casos de infeção por outros agentes: um por *Kocuria kristinae* e outro por *Pseudomonas aeruginosa*. Foram, portanto, incluídas 70 crianças/adolescentes com impetigo em que houve isolamento de *S. aureus* numa das

lesões. Tinham idades compreendidas entre 1 mês e 15,5 anos, com média de idade de 5,8 anos, e não tinham antecedentes pessoais de relevo. Nesta amostra, 36 participantes eram do género masculino (51,4%). O número médio de lesões foi de 7,8 e o tempo médio de evolução da doença até à observação na urgência pediátrica foi de 11,2 dias. As lesões distribuíram-se pelas seguintes localizações: membros em 47 (67,1%), tronco em 32 (45,7%), couro cabeludo em 6 (8,6%), nariz em 11 (15,7%), pálpebra em 3 (4,3%), outra área da face em 24 (34,3%) e pavilhão auricular em 5 (7,1%). Verificaram-se 37 casos (52,8%) de impetigo secundário, dos quais 16 ocorreram em ferimento cutâneo (43,2%), 8 em lesões de picada de inseto (21,6%), 7 em lesões de prurigo estrófulo (18,9%) e 6 em eczema (16,2%). Havia história de contacto prévio com casos de impetigo no agregado familiar ou no infantário em 23 doentes (32,8%), e 3 crianças desta amostra apresentavam más condições de higiene (4,3%). Nesta amostra foi isolado S. aureus no exame microbiológico das fossas nasais em 40 casos (57,1%). Foram medicados com antibiótico sistémico (flucloxacilina ou amoxicilina/ácido clavulânico) 63 participantes (90%) e com antibiótico tópico (ácido fusídico ou mupirocina) 44 (62,8%). Verificou-se monoterapia sistémica em 26 crianças/adolescentes (37%) e tópica (com ácido fusídico) em 7 (10%). Os restantes casos foram medicados com antibiótico tópico e sistémico em simultâneo, correspondendo a 37 participantes (53%). Os antibióticos prescritos apresentam-se no Quadro I.

QUADRO I – FREQUENCIA DA PRESCRIÇAO DE ANTIBIOTICOS EM Lesões de Impetigo Nesta Amostra		
ANTIBIÓTICO PRESCRITO	n (%)	
Flucloxacilina Em monoterapia	47 (67,1%) 22	
Amoxicilina/ácido clavulânico Em monoterapia	16 (22,8%) 4	
Ácido fusídico tópico	41 (58,6%)	

7

3 (4,3%)

0

Suscetibilidade aos antimicrobianos e evolução da doença

Em monoterapia

Mupirocina Em monoterapia

As resistências de *S. aureus* aos antimicrobianos estudados (benzilpenicilina, ácido fusídico, eritromicina, clindamicina, oxacilina e levofloxacina) apresentam-se no Quadro II.

Nesta amostra identificou-se um caso de *S. aureus* (1,4%) meticilinorresistente (resistente a oxacilina, benzilpenicilina, levofloxacina e eritromicina, sensível ao ácido fusídico e a clindamicina). Foi isolado numa criança de 6 anos, sem fatores de

QUADRO II – PADRÃO DE RESISTÊNCIA DO S. AUREUS AOS	
ANTIMICROBIANOS NESTA AMOSTRA.	

ANTIBIÓTICO	n DE S. AUREUS RESISTENTES (%)
Benzilpenicilina	57 (81,4%)
Ácido fusídico	55 (78,6%)
Eritromicina	5 (7,1%)
Clindamicina	4 (5,7%)
Oxacilina	1 (1,4%)
Levofloxacina	1 (1,4%)

risco e sem registo de antibioterapia nos seis meses anteriores. Apresentava lesão de impetigo, secundária a picada de inseto. O exame microbiológico das fossas nasais foi negativo. Foi medicada com flucloxacilina sistémica e ácido fusídico tópico, com evolução favorável.

Após instituição de antibioterapia empírica na urgência pediátrica, verificou-se resolução da doença em 67 casos (95,7%). Houve 7 crianças medicadas com ácido fusídico tópico em monoterapia, e em todas se isolaram *S. aureus* resistentes ao ácido fusídico. Destas, cinco tiveram resolução do quadro clínico medicadas apenas com esse antibiótico. Nas outras duas crianças verificou-se agravamento do quadro clínico, com aumento do número de lesões, pelo que foram medicadas com flucloxacilina, com boa evolução clínica posterior. A terceira falência terapêutica ocorreu numa criança medicada com flucloxacilina, na qual foi isolado *S. aureus* sensível a oxacilina e resistente a ácido fusídico. Foi posteriormente medicado com ácido fusídico tópico, com resolução do quadro clínico.

Registaram-se quatro casos de recorrência da infeção nesta amostra (5,7%). Estes doentes foram medicados com flucloxacilina (com ácido fusídico tópico associado em 3) no primeiro episódio, com resolução do quadro. Os *S. aureus* isolados nas lesões eram resistentes ao ácido fusídico e benzilpenicilina. Em três destes doentes foi isolado *S. aureus* nas fossas nasais, com o mesmo padrão de sensibilidade aos antimicrobianos. No segundo episódio de impetigo foram medicados com amoxicilina/ácido clavulânico sistémico e prescreveu-se mupirocina nasal aos casos índice e aos seus prestadores de cuidados. Foi isolado *S. aureus* nas fossas nasais do cuidador de uma destas quatro crianças.

Verificou-se nesta amostra um caso de impetigo com isolamento na lesão de *S. aureus* (resistente a ácido fusído e benzilpenicilina) e *S. pyogenes* numa criança de 5 anos com lesões secundárias a ferimento cutâneo, sem contacto com portadores de lesões de impetigo. Foi medicada com flucloxacilina, com resolução do quadro clínico.

Os padrões de suscetibilidade aos antimicrobianos dos isolados de *S. aureus* nas fossas nasais dos participantes foram iguais aos dos isolados nas lesões.

/ Discussão

Este estudo forneceu dados importantes acerca de *S. aureus* adquirido na comunidade em lesões de impetigo numa população pediátrica em Portugal, onde foram conduzidos poucos estudos para esse efeito.

A transmissão de *S. aureus* ocorre sobretudo por contacto direto pele a pele com um indivíduo colonizado ou infetado. Os fatores do hospedeiro predisponentes para infeção incluem patologia como diabetes ou imunodeficiência adquirida e perda da barreira cutânea normal⁶. Nesta amostra os participantes não tinham antecedentes pessoais de relevo, mas 52,8% apresentavam impetigo secundário a alguma alteração da barreira cutânea, sendo a mais frequente a presença de uma ferida. Outros fatores de risco para contrair a infeção são a colonização por S. aureus e história de diagnóstico recente de infeção cutânea e dos tecidos moles num membro do agregado familiar⁷. No nosso estudo verificou-se uma prevalência de colonização das fossas nasais de 57,1% e história de contacto prévio com portadores de lesões de impetigo no agregado familiar ou no infantário em 32,8%. Os portadores de S. aureus apresentam maior risco de infeção e presume-se que são uma fonte importante de disseminação deste agente6.

No nosso estudo todas as crianças foram medicadas com antibiótico. Embora esteja documentada a resolução espontânea, a antibioterapia está indicada para abreviar o tempo de resolução das lesões e reduzir a transmissão da doença5. Apesar de todos terem realizado tratamento com antibiótico, registou-se recorrência da infeção em 5,7% dos casos, havendo colonização nasal em três dos quatro doentes e em um dos cuidadores. Numerosas estratégias de descolonização foram testadas numa tentativa de reduzir as infeções recorrentes. Especificamente, para doentes em ambulatório, as abordagens experimentadas incluíram mupirocina nasal, antibioterapia oral e banhos com clorohexidina, entre outras, sendo frequente o insucesso destes procedimentos na erradicação a longo prazo. A descolonização dos membros assintomáticos do agregado familiar também foi abordada noutros estudos. No entanto, não há evidência suficiente que suporte que a descolonização dos membros do agregado familiar e do caso índice reduza as infeções subsequentes⁷. Neste estudo realizou-se a descolonização das crianças que apresentaram recorrência da infeção, bem como dos cuidadores, com sucesso terapêutico e sem novo episódio de infeção.

Globalmente, as resistências dos agentes causais de impetigo aos antibióticos habitualmente utilizados no seu tratamento têm aumentado. A resistência de *S. aureus* a penicilina e eritromicina é comum¹. Nesta amostra 81,2% dos isolados de *S. aureus* eram

resistentes a penicilina. A prevalência da resistência a penicilina foi maior noutros estudos, entre 96,6% num estudo realizado na China⁸ e 99% num estudo realizado em Israel⁹. No que diz respeito à eritromicina, nesta amostra identificaram-se resistências à eritromicina em 7,2% dos isolados de *S. aureus*. Em contraste, nos estudos previamente mencionados foram descritas prevalências de resistências à eritromicina bastante superiores: 28% no estudo israelita⁸ e 97,3% no estudo chinês⁸.

A resistência à clindamicina de *S. aureus* sensível a meticilina foi de 89,1% num estudo na China⁸. No nosso estudo identificaram-se 5,8% de *S. aureus* resistentes a clindamicina, apresentando uma prevalência bastante inferior de resistências a esse antibiótico.

As resistências de S. aureus ao ácido fusídico descritas são muito variáveis: as frequências mais baixas foram reportadas na China, correspondendo a 1,4%; entre 11,5 e 18,5% no Reino Unido em 2002^{10,11,12} e em 33% em lesões de impetigo e lesões de dermatite atópica sobreinfetadas num estudo sueco¹³. No nosso estudo constatou-se uma prevalência superior de resistência ao ácido fusídico, de 78,3%. Destaca-se que, apesar das resistências verificadas, uma percentagem significativa (71%) das crianças com isolamento de S. aureus resistente a ácido fúsidico tratadas com esse agente em monoterapia apresentou resolução do quadro, refletindo uma grande percentagem de resistências in vitro com evolução clínica favorável apesar de tratadas com esse antibiótico. Essa evolução favorável poderá ser atribuível a resistências in vitro que não se traduzem in vivo ou à resolução espontânea das lesões, enquadrando-se no curso esperado da doença. O tratamento tópico do impetigo está recomendado perante um número reduzido de lesões3. Está descrita uma eficácia semelhante do ácido fusídico e da mupirocina numa revisão realizada em 20121, no entanto, nas últimas recomendações, os antimicrobianos tópicos contemplados no tratamento do impetigo são a

mupirocina, em três administrações diárias, ou a retapamulina em duas administrações diárias. Este tratamento deverá ter uma duração de cinco dias. Por outro lado, o tratamento sistémico recomendado deverá ter uma duração de sete dias e ser realizado preferencialmente com penicilinas resistentes às penicilinases ou cefalosporinas de primeira geração, atendendo à elevada prevalência de *S. aureus* sensíveis a meticilina isolados em lesões de impetigo. A doxiciclina, a clindamicina e o cotrimoxazol são as alternativas perante infeções por MRSA e para os doentes com alergia à penicilina. De destacar que, se o agente etiológico for *S. pyogenes*, a penicilina deverá ser o antimicrobiano escolhido, reservando-se os macrólidos ou a clindamicina para os pacientes com alergia à penicilina³.

A prevalência de MRSA é também muito variável, com valores de 1-3% em França e 50% nos Estados Unidos da América¹⁴. Apesar de a prevalência de *S. aureus* resistentes à meticilina adquiridos na comunidade (CA-MRSA) estar a aumentar globalmente, há poucos dados disponíveis acerca desse tema em Portugal. Num estudo retrospetivo realizado numa população pediátrica entre 1998 e 2004 está descrita uma prevalência de CA-MRSA de 9-22%, com tendência decrescente¹⁵. Outro estudo, publicado em 2011, descreve uma prevalência de 7,9% de CA-MRSA¹⁶. No nosso estudo foi identificado apenas um caso de MRSA, correspondendo a 1,4% da amostra.

Este estudo contraria as elevadas resistências à eritromicina e clindamicina de *S. aureus* em lesões cutâneas registadas noutros estudos e demonstra uma baixa prevalência de MRSA numa população pediátrica portuguesa. Destaca-se ainda que o tratamento do impetigo segundo as recomendações internacionais é adequado à população pediátrica do nosso hospital, dado o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos de *S. aureus* isolados nesta amostra.

/ Bibliografia

- 1. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LW, Morris AD, Butler CC, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18;1:CD003261.
- 2. Hartman-Adams H, Banvard C, Juckett G. Impetigo: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2014 Aug 15;90(4):229-35.
- 3. Stevens DL et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014 Jul 15:59(2).
- 4. Koning S, van der Wouden JC, Chosidow O, Twynholm M, Singh KP, Scangarella N, et al.

- Efficacy and safety of retapamulin ointment as treatment of impetigo: randomized double-blind multicentre placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008 May;158(5):1077-82.
- 5. Pangilinan R, Tice A, Tillotson G. Topical antibiotic treatment for uncomplicated skin and skin structure infections: Review of the Literature. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7(8):957–965.
- 6. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol.* 2009 Sep;7(9):629-41.
- 7. Smith CH, Goldman RD. Staphylococcus aureus decolonization for recurrent skin and soft tissue infections in children. *Can Fam Physician*. 2012 Dec;58(12):1350-2.
- 8. Liu Y, Xu Z, Yang Z, Sun J, Ma L. Characterization of community-associated Staphylococcus aureus from skin and soft-tissue infections: a multicenter study in China. *Emerg Microbes Infect*. 2016 Dec 21:5(12):e127.
- 9. Dagan R, Bar-David Y. Double-blind study comparing erythromycin and mupirocin for treatment of impetigo in children: implications of a high prevalence of erythromycin-resistant Staphylococcus aureus strains.

 Antimicrob Agents Chemother. 1992
 Feb;36(2):287-90.
- 10. Owen SE, Cheesbrough JS. Fusidic acid cream for impetigo. Findings cannot be extrapolated. *BMJ.* 2002 Jun 8;324(7350):1394.

- 11. Stoddart B, Collyns T, Denton M. Fusidic acid cream for impetigo. Problem may be clinically important. *BMJ*. 2002 Jun 8;324(7350):1394.
- 12. Zadik P, Young N. Fusidic acid cream for impetigo. Resistance trends must be monitored. *BMJ*. 2002 Jun 8;324(7350):1394.
- 13. Alsterholm M, Flytström I, Bergbrant IM, Faergemann J. Fusidic acid-resistant Staphylococcus aureus in impetigo contagiosa and secondarily infected atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(1):52–57.
- 14. Kikuta H, Shibata M, Nakata S, Yamanaka T, Sakata H, Akizawa K, et al. Predominant Dissemination of PVL-Negative CC89 MRSA with SCCmec Type II in Children with Impetigo in Japan. *Int J Pediatr.* 2011;2011:143872.
- 15. Rodrigues F, Alves AF, Lemos L. Staphylococcus aureus adquirido na comunidade: importância da monitorização das resistências aos antibióticos. *Acta Pediatr Port.* 2006;3(37):83–6.
- 16. Conceição T, Aires-de-Sousa M, Pona N, Brito MJ, Barradas C, Coelho R, et al. High prevalence

of ST121 in community-associated methicillinsusceptible Staphylococcus aureus lineages responsible for skin and soft tissue infections in Portuguese children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Feb;30(2):293-7.