As infecções respiratórias em crianças e a resistência bacteriana: um desafio para o pediatra

Respiratory infection in children and bacterial resistance: a challenge to a pediatrician

BOAVENTURA ANTONIO DOS SANTOS – Professor Adjunto do Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

✉ Endereço para correspondência:
Boaventura Antonio dos Santos
Santa Cecília, 1440
90420-040 Porto Alegre, RS, Brasil
Fone (51) 3331-1571
ba.santos@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas tem ocorrido um crescente aumento na resistência bacteriana entre os principais patógenos causadores de infecções respiratórias em crianças, com significativas repercussões clínicas (1,2,3,4). *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae e Moraxella catarrhalis* são as principais bactérias que podem causar essas infecções, sendo que as duas primeiras são de ocorrência bem mais freqüente. As infecções invasivas pelo *S. pneumoniae* (pneumonia, bacteremia e meningite) adquiridas na comunidade, são responsáveis por significativa morbidade e mortalidade. Taxas de infecção pneumocócica invasiva são maiores em crianças com idade inferior a 2 anos (100 – 200 casos/100.000 pessoas/ano) (2,4,5). As doenças respiratórias (otite média aguda, bronquite, faringite, sinusite e resfriado comum) são as principais causas de consultas em ambulatórios de pediatria (nos EUA mais de 50 milhões de consultas anualmente) (1). Cerca de 75% das prescrições médicas incluem antibióticos no tratamento dessas doenças (2). Além do fato de que os agentes virais são os principais causadores dessas infecções, antibióticos são muitas vezes prescritos tendo por base diagnósticos ou percepções incertas e também por pressão exercida pela expectativa dos pais. Uma das principais estratégias para diminuir a emergência e a disseminação de patógenos resistentes é diminuir o uso desnecessário dessas drogas (1,2,5). Consideramos importante uma abordagem atualizada desse problema através de considerações sobres os mecanismos de resistência bacteriana, a incidência, a colonização nasofaringe em crianças e os fatores de risco para aquisição de patógenos resistentes, a repercussão clínica da resistência *in vitro* e as estratégias para conter essa tendência.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

O *S. pneumoniae* desenvolve resistência à penicilina e outros antibióticos beta-lactâmicos (cefaloporinas) através de alterações nas enzimas localizadas na parede celular das bactérias; essas enzimas, são conhecidas como proteínas de ligação à penicilina e são responsáveis pela síntese de peptidoglicanos (vitais na síntese e manutenção da parede celular bacteriana) (1,3,6). As alterações genéticas poderão alterar a estrutura dessas enzimas diminuindo a afinidade de ligação à penicilina e às cefalosporinas (resultando a resistência). As cepas com maior resistência à penicilina possuem concentração inibitória mínima (MIC) > = 2,0ug/ml e apresentam mais alterações nas proteínas ligadoras de penicilina do que as cepas que exibem resistência intermediária (MIC >= 0,12 a 1,0 ug/ml). A resistência aos beta-lactâmicos ocorre após alterações nas proteínas ligadoras de penicilina. Isso resulta em diminuição da afinidade dos beta-lactâmicos. Conseqüentemente, a resistência à penicilina é muitas vezes associada com uma diminuição da sensibilidade a outros beta-lactâmicos, variando de acordo com produto. Ceftriaxona, cefotaxima e carbapenêmicos são menos afetados e geralmente mais ativos. A resistência do pneumococo à penicilina e cefalosporinas não é mediada pelas enzimas beta-lactamases (7). Nas infecções causadas pelo *H. influenzae, M.catarrhalis,* outras bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, o principal mecanismo de resistência à penicilina é a produção de beta-lactamases. Essas enzimas hidrolisam o anel beta-lactâmico, inativando o antimicrobiano. Foram usadas duas medidas para conter a resistência conferida por essas enzimas. O desenvolvimento de antibióticos beta-lactâmicos resistentes a hidrolise (cefalosporinas de últimas gerações, monobactâmicos e carbapenêmicos) e a combinação de inibidores das beta-lactamases (ácido clavulânico, tazobactam e sulbactam) com antimicrobianos beta-lactâmicos (1,3,5,6).

A resistência do *H. influenzae e S.pneumoniae* ao sulfametoxazol + trimetoprima está direcionada ao componente trimetoprim através da superprodução de uma mutação de diidrofolato

reductase, que é necessário para a produção de aminoácidos e timidina bacteriana. A resistência à sulfonamida também está vinculada a uma alteração cromossômica. Similar à eritromicina, a resistência ao SMZ + TMT é geralmente absoluta e não pode ser superada com regimes apropriados de doses, como acontece com os beta-lactâmicos (1,3,5).

Novos macrolídeos (azitromicina e claritromicina) foram, mais recentemente, desenvolvidos para aumentar o espectro da eritromicina no tratamento das infecções por patógenos respiratórios e, atualmente, são muito usados na clínica pediátrica. Estes novos macrolídeos oferecem vantagens sobre a eritromicina em relação à tolerabilidade gastrointestinal, têm menor interação com outras drogas e um regime de doses simplificado. Nos últimos tempos, observa-se um grande aumento e disseminação da resistência bacteriana entre os patógenos respiratórios, com acentuada variação em diferentes partes do mundo. Por exemplo, na França e Itália a taxa de resistência é superior a 40%, em contraste com a Alemanha onde a taxa é menor do que 10%. Duas aquisições genéticas são responsáveis pela maioria dos pneumococos resistentes aos macrolídeos: um mecanismo de metilação ribosomal e aquisição de um gene de expressão no sistema de efluxo, resultando em bombeamento do antimicrobiano para fora da célula (1,3,5,7).

As novas fluoroquinolonas (levofloxacina, gatifloxacina e moxifloxacina) apresentam boa atividade contra a maioria dos patógenos respiratórios e são, atualmente, amplamente usadas, principalmente em adultos. Há relatos atuais de surgimento de resistência a essas drogas. Em Hong Kong, índice alarmante de resistência tem sido observado. Muitas dessas cepas são também resistentes aos beta-lactâmicos, macrolídeos e outros antibióticos. O mecanismo de resistência ocorre por mutações genéticas e também por expressão no mecanismo de efluxo bacteriano (1,3,5,7).

INCIDÊNCIA

Existem vários programas de vigilância para monitorar o *status* de sensibilidade/resistência de bactérias aos antimicrobianos. Para patógenos respiratórios uns dos mais importantes é o Projeto Alexander, que armazena dados desde l992, incluindo centros em 26 países entre 1998 e 2001. A resistência antimicrobiana está aumentando, embora os graus de resistência variem por região geográfica (1, 2, 5, 10).

Nesse período a prevalência mundial de *S. pneumoniae* resistente à penicilina (MIC>=2,0 ug/ml) foi 18,2%.

(Os dados obtidos em vários países (7) foram os seguintes (resistência intermediária e alta respectivamente): EUA (10.8% e 22.1%), México (36% e 17.5%), Brasil (13,4% e 3%), África do Sul (15,4% e 36,3%), Japão (20,2% e 30,95), Hong Kong 71,4% e 3,6%), Singapura (32,7% e 12,2%).

A maior prevalência de *S. pneumoniae* com reduzida sensibilidade à penicilina na maioria das vezes tem sido observada entre crianças. Nos EUA observou-se que em crianças menores de 2 anos de idade com diagnóstico de otite média aguda a prevalência de cepas de pneumococo com alta resistência foi maior do que de cepas com resistência intermediária (49,7% e 19,5%, respectivamente) (1). Essa tendência confirmou-se em estudos realizados na Europa Central e Israel. Na Espanha, em 2000, um total de 51,7% de pneumococos foram resistentes à penicilina até os 4 anos de idade, comparados com 29% em crianças maiores de 4 anos. Assim como o *S.pneumoniae* com reduzida sensibilidade, a maior prevalência de *H. influenzae* produtores de beta-lactamases também ocorre em crianças (7).

COLONIZAÇÃO NASOFARINGE E FATORES DE RISCO

A colonização nasofaringe pelo pneumococo é considerada a chave para o desenvolvimento da infecção. Em crianças, essa colonização depende de principalmente da idade. O pico de incidência de colonização ocorre aos 3 anos de idade (55%); ocorre um declínio até os 10 anos de idade com uma prevalência estável, em torno de 8%. A colonização inicia precocemente com aumento significativo antes dos 2 anos de vida. A proporção aumenta durante infecções respiratórias em 22 a 45%, o que apóia a teoria de aumento de aderência do pneumococo durante infecções virais (1,4,6).

Outros fatores de risco, na população saudável, também determinam a freqüência do estado de portador. Determinantes independentes para a colonização nasofaringe são: a etnicidade, a aglomeração, fatores ambientais e socioeconômicos. Esses fatores incluem o tamanho da família (isto é, o número de irmãos maiores), a renda familiar, o fumo (passivo e ativo) e o uso recente de antibióticos. Grupos étnicos têm risco aumentado para colonização e também para doença invasiva (negros, nativos do Alasca e da América do Norte. Entre os fatores de risco considerados importantes na aquisição de infecção respiratória por pneumococo resistente, são considerados:

Localização geográfica: há uma nítida variabilidade na resistência à penicilina entre isolados de pneumococos nas diversas regiões do mundo. **Idade:** crianças menores de 2 anos têm maior incidência na aquisição de infecções por bactérias resistentes. **Permanência em creches:** nestes locais o compartilhamento da flora respiratória entre crianças menores, que permanecem agrupadas em ambientes fechados, além do uso mais freqüente de antibióticos, são fatores muito favoráveis para a resistência bacteriana. **Uso recente de antibióticos (< 3 meses):** o tratamento da otite média aguda com antibióticos pode selecionar pneumococo resistente (1). A proporção de isolados resistente a pelo menos um antibiótico aumenta significativamente após 3 a 4 dias de tratamento antimicrobiano (de 47% para 74%) (1). A seleção de pneumococos resistentes na

nasofaringe é comumente responsável pela disseminação dessas cepas na comunidade (6).

REPERCUSSÕES CLÍNICAS DA RESISTÊNCIA *IN VITRO*

A falta de resposta terapêutica com conseqüência na morbidade e mortalidade, assim como o aumento nos custos pela necessidade de usar agentes mais caros e mais tóxicos, são as principais repercussões da resistência bacteriana no tratamento das infecções respiratórias (5,7). A eficácia clínica de um antimicrobiano resulta, principalmente, de três fatores: o mecanismo e o nível de resistência, o local da infecção (o SNC e o globo ocular são os locais de mais difícil penetração) e os parâmetros de farmacodinâmica/farmacocinética da droga usada (5). Embora observações de que a resistência *in vitro* aos macrolídeos e, mais recentemente, as fluoroquinolonas estarem associadas com redução na eficácia clínica, isto não está bem evidente com a resistência aos beta-lactâmicos e falha terapêutica nas infecções pneumocócicas não meníngeas. Estudos clínicos recentes evidenciaram que as infecções pneumocócicas não meníngeas devidas a cepas classificadas como resistentes *in vitro* responderam bem ao tratamento com vários beta-lactâmicos, principalmente as cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona e cefotaxima) (5,7). As excelentes propriedades farmacodinâmicas/farmacocinéticas desses agentes são responsáveis pela boa atividade clínica. Recentes estudos de farmacocinética, evidenciaram que os antimicrobianos beta-lactâmicos podem manter eficácia contra resistência mediada por essas proteínas ligadoras de penicilina se adequadas concentrações da droga forem mantidas no local da infecção por adequado período de tempo. Nas infecções pneumocócicas, atividade bacteriana adequada pode ser alcançada se a concentração da droga beta-lactâmica pode ser mantida acima do MIC do pneumococo invasor por 40 a 50% do intervalo de dosagem. Novas formulações de amoxicilina/clavulanato (90/6,4 mg/kg/dia) que aumentam a atividade bactericida da penicilina, mantendo o efeito inibitório de beta-lactamases do clavulanato, foram recentemente aprovadas para uso em crianças consideradas de risco para infecções com patógenos resistentes (1,7,9). Isso explica por que alguns produtos apresentam pouca atividade e farmacocinética menos favorável, como o cefaclor (1g/8 hs). Esses fatores farmacodinâmicos/farmacocinéticos contribuem, sem dúvida, para a contínua eficácia de muitos beta-lactâmicos, quando usados em doses adequadas em infecções sistêmicas não meníngeas. A resistência e sensibilidade aos agentes antimicrobianos são baseadas em limiares (*breakpoints*) determinados pelo National Committee of Clinical and Laboratory Standardas (NCCLS). Em 2002 esse departamento, baseado nos estudos de farmacodinâmica/farmacocinética, elaborou novas definições de resistência do pneumococo (não meníngeo) às cefalosporinas: sensível MIC <= 1 ug/ml, intermediário MIC = 2ug/ml e resistente MIC>=4 ug/ml. Para isolados meníngeos: sensível MIC<=0,5ug/ml; intermediário MIC = 1 ug/ml e resistente MIC>= 2 ug/ml (5,7).

ESTRATÉGIAS PARA PREVENÇÃO DA RESISTÊNCIA

Muitas estratégias devem ser consideradas para combater a emergência e disseminação de patógenos resistentes. A estratégia considerada mais importante é a diminuição do uso desnecessário dos antimicrobianos (1,2,5). Considerando uma significativa prevalência de infecções virais nas infecções respiratórias nas crianças, os antimicrobianos devem ser prescritos somente quando a apresentação clínica sugere claramente alta possibilidade de infecção bacteriana (1,10). A possibilidade de revisões periódicas do paciente é de grande utilidade nessa decisão. Programas educacionais com foco na redução de prescrição de antibióticos em pediatria já foram realizados e tiveram resultados positivos (2,5). Programas educacionais para a população também são necessários para esclarecimentos e diminuir a pressão dos pais no uso desses agentes. Os dados de vigilância regionais e a permanente atualização no uso de antimicrobianos inclusive nos parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos desses agentes também são importantes na implementação dessas estratégias de prevenção.

A vacina conjugada antipneumocócica heptavalente, com esquema de uso a partir dos 2 meses de idade, mostrou eficácia (nos E. Unidos) de 97.4% para doença invasiva, 33% para pneumonia, 7% para otite média aguda, 9,3% para otite média recorrente, 20,1% para redução de tubos de timpanoplastia e 5,3% na redução do uso de antimicrobianos (6). A vacinação também reduz a colonização nasofaringe, não somente nos vacinados mas também nos seus contados domiciliares. Em nosso meio, as atuais limitações da vacina são os altos custos e a não inclusão dos sorotipos prevalentes 1 e 5 (3).

CONCLUSÕES

A emergência e a disseminação de resistência bacteriana entre os patógenos respiratórios mais freqüentes nas crianças e o conseqüente impacto na morbidade, mortalidade e custos tem sido observada nos últimos anos e necessita medidas de atenção. Uma reavaliação nas estratégias para o tratamento das infecções respiratórias adquiridas na comunidade é necessária. O criterioso uso de antibióticos, o conhecimento de parâmetros de farmacodinâmica e farmacocinética dos antimicrobianos, os dados de vigilância regionais e o reconhecimento das crianças com maior risco para a aquisição de infecções com patógenos resistentes são extremamente importantes e constituem um permanente desafio na clínica pediátrica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. JACOBS M. Worldwide trends in antimicrobial resistance among common respiratory tract pathogens in children. Pediatric Infect Dis J 2003; 22 (8) S109-S119.
2. BUTLER JC, DOWELL SF and BRESAN RF. Epidemiology of emerging pneumococcal drug resistance: implications for treatment and prevention. Vaccine 1998, 16:1693-1698.
3. FREIRE,HBM. Infecções pneumocócicas: considerações atuais. Jornal de Pediatria 2001; 77:3.
4. BOGAERT D, GROOT de R and HERMANS WH. Streptococcus pneumoniae colonization: the key to pneumococcal disease. The Lancet Infectious Diseases 2004, 4:144-154.
5. PALLARES R, FENOL LA, LIÑARES J. The Spanish Pneumococcal Infection Study Network. The epidemiology of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and the clinical relevance of resistance to cefhalosporins, macrolides and quinolonaes. International Journal of Ant microbial Agents 2003; 22 S15-S24.
6. ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP) Preventing pneumococcal disease among infants and young children recommendations of the ACIP. MMWR 2000; 49 (RR09): 1-38.
7. GUMS JG. NCCLS perspectives in changing susceptibility breakpoints for antimicrobial drugs. International Journal of Antimicrobial Agents 2003; 22:S13-S13.
8. KLEIN J. Amoxicillin/clavulanate for infection in infants and children: past, present and future. Pediatric Infect Dis J 2003; S139-S14822 (8).
9. JACOBS M, JOHNSON, CE. Macrolide resistance an increasing concern for treatment failure in children. Pediatric Infect Dis J 2003; 22 (8) S131 S138.
10. SIBBAD AD. Otitis media aguda: enfoques pediátricos para esta era de multirresistencia bacteriana. Arch. argent. pediatre 2001; 99 (1) 35-39.