

42. SELROOS O, PIETINALHO A, LOFROS A-B, RISK A. High dose is more effective than low-dose inhaled corticosteroids when starting medication in patients with moderately severe asthma (abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: A 349.
43. ADCOCK IM, BARNES PJ. Ligand- induced differentiation of glucocorticoid receptor (GR) transrepression and transactivation (Abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: A 243.
44. VAYSSIERE BM, DUPONT S, CHOQUART A e col. Synthetic glucocorticoids that dissociate transactivation and AP-1 transrepression exhibit anti-inflammatory activity in vivo. *Mol. Endocrinol.* 1997; 11: 1245-1255.
45. HECK S, KULLMAN M, GRAST A e col. A distinct modulation domain in glucocorticoid receptor monomers in the repression of activity of the transcription factor AP-1. *EMBO J.* 1994; 13: 4087-4095.
46. SCHREK R, RIEBER P, BAEURIE PA. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messenger in the activation of the NF-kB transcription factor and HIV-1. *EMBO J.* 1991; 10: 2247-2258.
47. MYAJIMA T, KOTARE Y. Spine trapping agent, phenyl N-ter-butyl nitrene, inhibits induction of nitric oxide synthase in endotoxin-induced shock in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 215: 114-121.
48. WANG P, WU P, SPIEGEL MI e col. Interleukin (IL) -10 inhibits nuclear factor kB activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 9558-9563.
49. PAHL HL, KRAUSS B, SCHULTZE-OSTHOFF K e col. The immunosuppressive fungal metabolite gliotoxin specifically inhibits transcription factor NF-kB. *J. Exp. Med.* 1996; 183: 1829-1840.
50. YARON A, GONEN H, ALKALAI I e col. Inhibition of NF-kB cellular function via specific targeting of the Ikb ubiquitin ligase. *EMBO J.* 1997; 16: 6486-6494.
51. WRIGHT LC, CAMMISULI S, BABOULENE L e col. Cyclosporin A and glucocorticoids interact synergistically in T lymphocytes: implications for asthma therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: A 675.

Resistências aos Antibióticos em Pneumologia

JG SARAIVA DA CUNHA*

Serviço de Doenças Infecciosas dos HUC (Director: Prof. Dr. A. Meliço-Silvestre)

RESUMO

A crescente resistência dos microrganismos aos agentes antimicrobianos tem motivado o interesse da comunidade científica com o objectivo de avaliar a dimensão do problema, perceber a sua origem e encontrar eventuais soluções. São quatro os mecanismos básicos de resistência das bactérias aos antibióticos: inactivação enzimática, alteração ou excesso de produção das moléculas alvo, diminuição da permeabilidade da parede celular e eliminação activa (efluxo) do antibiótico

para o exterior da bactéria. Para cada uma das diferentes classes de antibióticos são referidos os principais mecanismos de resistência, assim como se exemplifica quais os germes de particular relevância em pneumologia que maiores dificuldades terapêuticas actualmente colocam. Finalmente enumeram-se algumas medidas para contrariar a expansão do problema.

Palavras-Chave: Resistências aos antibióticos; Pneumologia; Pneumococo.

As resistências aos antibióticos têm evoluído de forma alarmante nos últimos anos, sendo hoje englobadas nas denominadas doenças infecciosas emergentes

* Professor Associado de Doenças Infecciosas da Faculdade de Medicina de Coimbra e Assistente Graduado de Doenças Infecciosas dos HUC

tes (1). Já no decurso deste ano, em comentários editoriais de publicações científicas de reconhecida notoriedade se alertava para a gravidade do problema e para a necessidade de serem equacionadas medidas destinadas a travar o evoluir da situação (2,3,4,5).

Paradoxalmente, numa época de abundância, em que nunca como agora dispusemos de tantos antimicrobianos, assistimos a uma situação deveras preocupante: a infecção por microrganismos resistentes a todos os fármacos de uso corrente. Refiro-me, por exemplo, às infecções por *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter baumannii* e *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*. Panorama muito semelhante se pode apresentar para o *Mycobacterium tuberculosis*. O Pneumococo e a *Neisseria meningitidis* adquiriram resistência à penicilina, enquanto o *Haemophilus influenzae* e a *Neisseria gonorrhoeae* produzem com grande frequência beta-lactamases.

As infecções nosocomiais são uma praga dos hospitais modernos, causadas frequentemente por bacilos Gram negativos aeróbios ou por Estafilococos resistentes aos antibióticos de uso corrente, exigindo o recurso a fármacos cada vez mais caros ou mais tóxicos.

A prevalência do problema nos países mais evoluídos é suficientemente bem conhecida. Infelizmente o mesmo já não se passa nos mais carentes, nomeadamente nos países Africanos, em que se desconhece quase totalmente a verdadeira extensão e a gravidade das resistências das bactérias aos antibióticos.

Os mecanismos pelos quais as bactérias conseguem resistir à acção dos antibióticos são muito diversificados mas podem sumariamente agrupar-se em intrínsecos e adquiridos: os primeiros, codificados no cromossoma bacteriano e transmitidos de geração em geração podem perspectivar-se através da resistência dos anaeróbios aos aminoglicosídeos, dos bacilos Gram negativos aos glicopéptidos, do Enterococo às cefalosporinas e das *Pseudomonas* à penicilina; os segundos, hoje em dia mais preocupantes, resultam da mutação de genes próprios ou da aquisição de novos genes transferidos de outras bactérias por elementos móveis

como os plasmídeos ou as transposões (conjugação) e os bacteriófagos (transdução).

Os meios que as bactérias possuem para conseguir efectivar aqueles complexos mecanismos podem resumir-se aos seguintes:

- Inactivação do antibiótico
- Alteração ou excesso de produção das moléculas alvo do antibiótico
- Diminuição da permeabilidade da parede celular
- Eliminação activa (efluxo) do antibiótico para o exterior da bactéria

Procuraremos de seguida mostrar como as principais classes de antibióticos podem ver contrariada a sua acção por bactérias que "aprenderam" a resistir a estes fármacos.

1 – Beta-Lactâmicos

Talvez, de momento, os antibióticos mais importantes, quer pelo número existente quer pelo uso generalizado, podem tornar-se ineficazes por três mecanismos: inactivação enzimática por beta-lactamases, alteração do alvo de actuação (as PBPs) e impermeabilização da membrana externa nos bacilos Gram negativos.

O primeiro resulta da produção de enzimas que hidrolizam o anel beta-lactâmico dando origem ao ácido penicilóico; este mecanismo pode ser contrariado pela associação de inibidores das beta-lactamases (ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam).

O segundo, alteração das PBPs, tem como consequência uma redução marcada da afinidade para o antibiótico; este mecanismo está implicado na resistência à penicilina do Pneumococo, Gonococo e Meningococo e na resistência à meticilina do Estafilococo.

Finalmente, as bactérias Gram negativas podem dificultar a penetração dos antibióticos beta-lactâmicos por modificação dos canais de porina, impedindo assim o acesso às PBPs, como acontece na resistência de algumas *Pseudomonas* aos carbapenemos.

2 – Glicopéptidos

A resistência a estes antibióticos surge por modificação do alvo através de genes que codificam a produção de enzimas (carboxipeptidases) que alteram o amino-ácido terminal (D-ala) da cadeia NA-Mur-polipeptido. Mecanismo presente em *Enterococos* e em *Estafilococos coagulase negativos*.

3 – Aminoglicosídeos

- Inactivação por enzimas (acetilases, nucleotidasas e fosforilases) modificadoras da estrutura do antibiótico
- Alteração da permeabilidade da célula bacteriana
- Modificação do ribossoma

4 – Macrólidos

- Produção de enzimas (metilases) que modificam o ARN ribossomal 23 S (fenótipo MLS_B).
- Inactivação do antibiótico por esterases que hidrolizam o anel lactona
- Eliminação activa

5 – Tetraciclina

- Modificações enzimáticas seguidas da eliminação activa do antibiótico para o exterior da bactéria
- Modificação do ribossoma

6 – Cloranfenicol

- Inactivação por enzimas (cloranfenicol acetiltransferases) acetiladoras do antibiótico; uma destas enzimas (tipo I) inactiva também o ácido fusídico formando complexos com o antibiótico
- Em bactérias Gram negativas (*E. coli*, *Haemop-*

hilus influenzae) podem surgir modificações da permeabilidade

- Em *Pseudomonas* foi descrito um mecanismo de eliminação activa para o exterior da bactéria

7 – Quinolonas fluoradas

- Alteração da topoisomerase II (sub-unidade A da girase do ADN) e topoisomerase IV (sub-unidade Par C)
- Modificação da permeabilidade em bactérias Gram negativas
- Eliminação activa do antibiótico em Gram positivas.

8 – Sulfamidas e trimetopima

Modificação ou hiperprodução das enzimas (síntese do ácido dihidropteróico e dihidrofolato reductase) implicadas no metabolismo do ácido fólico.

9 – Rifampicina

- Mutação da enzima ARN polimerase
- Em micobactérias de crescimento rápido foram descritos mecanismos de inactivação enzimática do antibiótico.

Na década de 90 alguns microrganismos adquiriram particular relevância pela sua capacidade de contrariar a acção dos antibióticos, constituindo verdadeiros quebra-cabeças para quem tem de tratar as infecções em que estão implicados, nomeadamente as do foro pneumológico.

1 – *Staphylococcus aureus*

A história da terapêutica desta bactéria tem sido recheada de sucessos espectaculares mas efémeros,

pois a cada novo fármaco introduzido se sucede quase de imediato o desenvolvimento das resistências (6):

- 1942 – Resistência à penicilina
 - produção de β -lactamases
- 1961 – Resistência à meticilina
 - modificação das PBP₅
- 1990 – Diminuição da sensibilidade à meticilina mas sensível aos inibidores das betalactamases
 - hiperprodução de beta-lactamases
- 1996 – Resistência aos glicopéptidos
 - mecanismo ainda mal esclarecido (espessamento da parede celular de significado ainda desconhecido)

O *Staphylococcus aureus*, até há pouco universalmente sensível aos glicopéptidos, está a colocar em sobressalto toda a comunidade científica desde que foram recentemente descritas as primeiras estirpes com sensibilidade diminuída (CMI 8 μ g/ml) à vancomicina em doentes no Japão e nos EUA (7). O mecanismo de resistência ainda permanece mal esclarecido mas a PCR tem sido negativa para os genes VanA e VanB, que codificam a resistência a estes antibióticos no Enterococo.

2 – *Enterococcus spp.*

São intrinsecamente resistentes às cefalosporinas e às penicilinas do grupo M, a que se vem somar a generalização das resistências às penicilinas, aos aminosídeos (gentamicina e estreptomina em altas concentrações), ao co-trimoxazol, às tetraciclina, aos macrólidos e à clindamicina, mas mais preocupante é sem dúvida a resistência aos glicopéptidos codificada por material genético distinto (8):

- Fenótipo VanA – confere resistência à vancomicina e teicoplanina, e é indutível
- Fenótipo VanB – confere resistência à vancomicina mas permanece a sensibilidade à teicoplanina
- Fenótipo VanC – raro, ocorre naturalmente em *Enterococcus gallinarum* e *Enterococcus*

casseliflavus, confere baixo nível de resistência à vancomicina e permanece a sensibilidade à teicoplanina

- Fenótipo VanD – recentemente descrito em *Enterococcus faecium* nos EUA, confere resistência à vancomicina e baixo nível de resistência à teicoplanina.

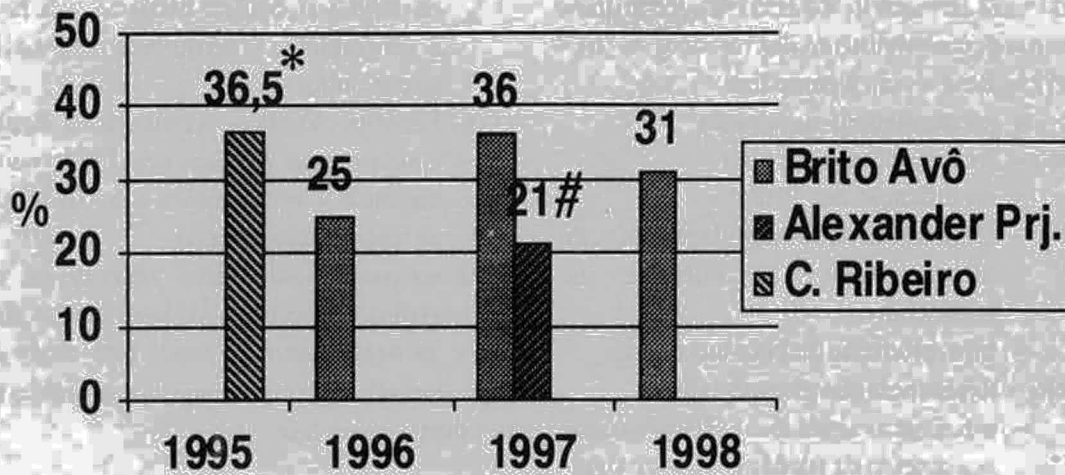
O recurso a antibióticos alternativos, como a quinupristina/dalfopristina, os ketolidos, as glicilciclina e as oxazolidinonas, todos eles ainda em fase experimental, dificulta extraordinariamente a terapêutica destas infecções.

3 – *Pneumococo*

A resistência crescente à penicilina e até às cefalosporinas de 3^a geração motivada pela modificação das PBP₅ acarretou a necessidade de rever a terapêutica das infecções graves, como a bacteriemia, a meningite bacteriana aguda e a otite média aguda, sendo cada vez mais frequente o recurso às cefalosporinas de 3^a geração parenterais, aos glicopéptidos e por vezes aos carbapenemos (9).

Entre nós o panorama, não sendo ainda tão preocupante como noutros países do sul e do leste da Europa, não deixa desde já de suscitar algumas preocupações (Fig. 1). Curiosamente, ao contrário do que sucede noutros locais, a resistência aos macrólidos, mesmo nas estirpes de elevada resistência à penicilina, não é ainda preocupante no nosso país (Quadro I).

Qual a implicação das resistências aos beta-lactâmicos no tratamento das infecções respiratórias, nomeadamente da pneumonia? Por enquanto, não se preconiza desde já o abandono destes fármacos. No entanto parece inevitável um aumento das doses ou da frequência das administrações. Nas estirpes de sensibilidade intermédia à penicilina (CMI entre 0,1-1 mg/L) a amoxicilina ou a cefuroxima por via oral serão a melhor opção; nas de elevada resistência (CMI \geq 2 mg/L) prefere-se a ampicilina, a penicilina, a cefotaxima ou a ceftriaxona por via parenteral, ou se utilizam



Resistência elevada - *10%; # 17%

Fig. 1 – Resistência do Pneumococo à penicilina em Portugal

Fontes: - Brito Avô e Col. V Congresso Nacional de Pediatria, 1998;
 Alexander Project. Dados nacionais referentes a 1997.
 SmithKline Beecham;
 - C. Ribeiro e Col. Rev Port D Inf 1997; 20: 231-234.

QUADRO I

Resistências aos macrólidos (eritromicina)

Pneumococo	Haemophilus influenzae
R: 6% I: 13,5% C. Ribeiro, 1995	R: 8,4% I: 66,1% C. Ribeiro, 1995
R: 4% Alexander PRJ, 1997	

R - resistente; I - sensibilidade intermédia;

Fontes: - Alexander Project. Dados nacionais referentes a 1997.
 SmithKline Beecham;

- C. Ribeiro e Col. Rev Port D Inf 1997; 20: 231-234.

antibióticos de outro grupo farmacológico (macrólidos ou quinolonas) no tratamento oral (10).

Entre os diversos factores de risco para a disseminação da resistência do Pneumococo à penicilina na comunidade apontam-se os seguintes:

- idade pediátrica
- frequência de infantários
- toma prévia e repetitiva de antibióticos beta-

-lactâmicos para infecções respiratórias benignas, muitas delas de etiologia vírica

- antibióticos administrados em doses baixas e por tempo prolongado (>5 dias).

4 – Bacilos Gram negativos

Klebsiella, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* e *Acinetobacter* são capazes de produzir beta-lactamases de espectro expandido (actualmente em número superior a 40) que conferem resistência a praticamente todos os beta-lactâmicos, com excepção dos carbapenemos (11). A prevalência de estirpes de *Haemophilus influenzae* produtoras de beta-lactamases (passíveis de inactivação pelos inibidores) oscila entre nós, consoante os diferentes estudos, entre os 11 e os 23% (Fig. 2). *Moraxella catarrhalis* é produtora de beta-lactamases em cerca de 85% das estirpes, mas não constitui presentemente um problema pois permanece sensível a múltiplos antibióticos, como as tetraciclina, os macrólidos, as quinolonas, as cefalos-

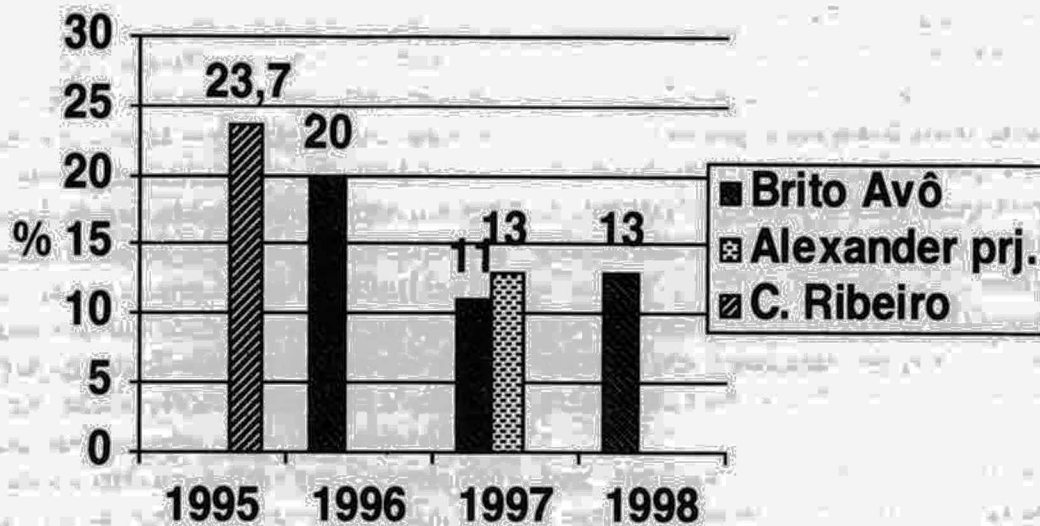


Fig. 2 – Estirpes de *Haemophilus influenzae* produtoras de beta-lactamases em Portugal

Fontes: - Brito Avô e Col. V Congresso Nacional de Pediatria, 1998;

- Alexander Project. Dados nacionais referentes a 1997;

SmithKline Beecham;

- C. Ribeiro e Col. Rev Port D Inf 1997; 20: 231-234

porinas e as associações de beta-lactâmicos com os inibidores das beta-lactamases.

Tendo em conta que as resistências aos antibióticos foram descritas ainda antes do seu uso como armas terapêuticas (basta recordar que a maioria dos antibióticos disponíveis são naturalmente produzidos por bactérias que para sobreviverem têm necessariamente de possuir mecanismos de resistência aos antibióticos que sintetizam), não admira que a sua generalização seja uma consequência inevitável das seguintes situações (12):

- Mutações nos genes de resistência bacteriana
- Transferência de informação através da partilha de material genético entre bactérias
- Pressão de selecção pelo uso generalizado e indiscriminado dos antibióticos

A generalização das resistências aos antibióticos tem custos incalculáveis que resultam necessariamente da conjugação dos seguintes factores:

- Hospitalização frequentemente necessária
- Prolongamento do internamento hospitalar
- Aumento da mortalidade

- Recurso a fármacos alternativos mais caros e mais tóxicos

Sem um sistema global de vigilância das resistências aos antibióticos (que exige um apetrechamento adequado em meios humanos e materiais dos laboratórios de microbiologia) e sem uma política de racionalização do consumo, o panorama vai seguramente piorar, tanto mais que não se vislumbra para breve a introdução no mercado de novos fármacos que possam preencher as lacunas dos existentes.

Com este pano de fundo particularmente preocupante, o Ministério da Saúde Espanhol entendeu ser chegada a hora para a criação de um grupo de trabalho que analisasse o problema e apresentasse sugestões para a sua resolução. Das diversas reuniões resultou um interessante documento, inicialmente publicado em castelhano (13), mas que pela sua importância foi recentemente transcrito para língua inglesa (14), que contempla os principais aspectos a desenvolver no combate ao consumo irracional dos antibióticos e na contenção das resistências:

- Continuação da vigilância do consumo e das

resistências aos antibióticos;

- Educação/formação dos médicos prescritores e criação de comissões de antibióticos;
- Educação dos doentes/consumidores
- Motivação dos farmacêuticos no sentido de contribuírem para a prescrição racional de antibióticos, evitando as vendas sem receita médica;
- Concertação com os médicos veterinários para o uso racional dos antibióticos em medicina veterinária e como aditivos para a alimentação animal;
- Sensibilizar a indústria farmacêutica para moderar as políticas de "marketing", e apoio à investigação de novos antibióticos que possam contribuir para solucionar problemas existentes;
- As Autoridades de Saúde são encorajadas a reformularem as normas de aprovação de novos antibióticos e a assegurarem um papel de liderança na vigilância, educação e controlo do uso

de antibióticos no país.

Stuart Levy (15), em editorial/comentário ao texto anterior, com a vasta e longa experiência adquirida na liderança da organização – *Alliance for the Prudent Use of Antibiotics* – reconhecendo a importância do mesmo, relembra que é muito mais fácil elaborar um bom documento que levá-lo depois à prática.

Em Portugal, e com o atraso a que já nos habituaram, apenas no decorrer deste ano as Autoridades de Saúde despertaram para este fenómeno (também sob pressão da CE), tendo a DGS nomeado um grupo de trabalho para se debruçar sobre as medidas a adoptar no nosso país para contrariar a «ameaça bacteriana».

Finalmente, gostaria de citar Davies e Webb (16) quando prudentemente preconizam: «the introduction of a novel antimicrobial agent into clinical practice must be accompanied by strict limitations for its use. No novel therapeutic should be used for other than human use under prescription, and no structural analog should be employed for "other" purposes».

BIBLIOGRAFIA

1. CDC. Addressing emerging infectious disease threats: a prevention strategy for the United States (Executive Summary). *MMWR* 1994; 43 (Nº RR5): 1-18.
2. HART CA. Antibiotic resistance: an increasing problem? it always has been, but there are things we can do. *Br Med J* 1998; 316: 1255-1256.
3. HAWKEY PM. Action against antibiotic resistance: no time to lose. *Lancet* 1998; 351: 1298-1299.
4. LEVY SB. Multidrug resistance - a sign of the times. *N Engl J Med* 1998; 338: 1376-1378.
5. LOW DE, SCHELD WM. Strategies for stemming the tide of antimicrobial resistance. *JAMA* 1998; 279: 394-395.
6. MARANAN MC, MOREIRA B, BOYLE-VAVRA S, DAUM RS. Antimicrobial resistance in *Staphylococci*: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 813-849.
7. TABAQCHALI S. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: apocalypse now? *Lancet* 1997; 350: 1644-1645.
8. MURRAY BE. Diversity among multidrug-resistant *Enterococci*. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 37-47.
9. LEGGIADRO RJ. The clinical impact of resistance in the management of Pneumococcal disease. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 867-874.
10. LOW DE. Resistance issues and treatment implications: *Pneumococcus*, *Staphylococcus aureus*, and Gram-negative rods. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 613-630.
11. JACOBY GA. Extended-spectrum β -lactamases and other enzymes providing resistance to oxymino- β -lactams. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 875-887.
12. TENOVER FC, HUGHES JM. The challenges of emerging infectious diseases-development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. *JAMA* 1996; 275: 300-304.
13. DIRECCIÓN GENERAL DE ASEGURAMIENTO Y PLANIFICACIÓN SANITARIA. Informe sobre resistencia microbiana: qué hacer? *Med Clin (Barc)* 1995; 106: 257-279.
14. BAQUERO F. Antibiotic resistance in Spain: what can be done? *Clin Infect Dis* 1996; 23: 819-823.
15. LEVY SB. Editorial response: antibiotic resistance worldwide - a spanish task force responds. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 824-826.
16. DAVIES J, WEBB V. Antibiotic resistance in bacteria. In: Krause RM editor. *Emerging infections*. San Diego: Academic Press. 1998; p: 239-273.