

Artigo revisão

## Resistência Antimicrobiana do Pneumococo aos Antibióticos Beta-Lactâmicos

Pneumococcal Antimicrobial Resistance to Beta-Lactam Antibiotics

*Maria de Fátima B. P. March<sup>1</sup>*

### RESUMO

A resistência antimicrobiana aos beta-lactâmicos representa um desafio na prática diária do pneumologista, haja vista a alta frequência de infecções respiratórias que requerem sua prescrição.

Nesta revisão, enfatiza-se a faixa etária pediátrica, principalmente os menores de cinco anos, que ainda hoje apresentam elevadas morbidade e mortalidade por pneumonia adquirida na comunidade por pneumococos e que podem se beneficiar do uso de antibióticos beta-lactâmicos. Apesar de a elevada prevalência de resistência do pneumococo aos antibióticos beta-lactâmicos ser observada em diversos países, o mesmo não ocorre no Brasil. A resistência elevada do pneumococo à penicilina é rara em nosso meio e, do ponto de vista prático, não se observam diferenças significativas na evolução clínica ou na gravidade das infecções pulmonares causadas por cepas resistentes ou suscetíveis à penicilina. A resistência ou a sensibilidade intermediária também não representa uma limitação ao uso da penicilina porque corresponde a cepas da bactéria que necessitam de níveis séricos mais elevados do antibiótico, os quais já são normalmente obtidos com as doses usadas habitualmente para o tratamento.

Conclui-se que o tratamento das infecções respiratórias agudas, como a pneumonia adquirida na comunidade, em nosso meio, é eficaz com a penicilina e seus derivados, tanto a nível ambulatorial quanto hospitalar.

**Descritores:** Streptococcus pneumoniae; Farmacorresistência bacteriana; Pneumonia/epidemiologia.

### ABSTRACT

Antimicrobial resistance to beta-lactam antibiotics represents a challenge in daily pulmonology practice, because of the high frequency of respiratory infections that require the prescription of those antibiotics.

In this chapter, we focus on pediatric patients, especially those under five years of age, among whom the morbidity and mortality related to community-acquired pneumococcal pneumonia remain high and who can benefit from the use of beta-lactam antibiotics. Although the prevalence of pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics is high in various other countries, it is not so in Brazil. High pneumococcal resistance to penicillin is rare in Brazil, and, from a practical point of view, there are no significant differences in the clinical course or severity of pulmonary infections caused by penicillin-resistant or penicillin-susceptible strains. The intermediate susceptibility or resistance also imposes no restrictions on the use of penicillin, because it corresponds to strains of bacteria that require higher serum levels of the antibiotic, which are typically achieved at the standard doses.

We conclude that treatment of acute respiratory infections such as community acquired pneumonia, in our midst, is effective with penicillin and its derivatives, both as outpatient hospital.

**Keywords:** Streptococcus pneumoniae; Drug resistance, bacterial; Pneumonia/epidemiologia.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.  
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

**Endereço para correspondência:** Maria de Fátima B P March. Rua Otávio Carneiro, 143, 6º andar, Icaraí, CEP: 24230-191, Niterói, RJ, Brasil. Tel: 55 21 2590-4891. E-mail: fmarch@uol.com.br.

### AS PNEUMONIAS NA INFÂNCIA E O PNEUMOCOCO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) pode ser clinicamente definida pela presença de sinais e sintomas de pneumonia, como tosse, febre, taquipneia, dispneia, dor torácica/abdominal referida e estertores crepitantes à ausculta respiratória, podendo ocorrer na criança previamente saudável devido à infecção adquirida fora do hospital, ou seja, na comunidade (1-4).

As diretrizes nacionais e internacionais elaboradas para a normatização do diagnóstico e tratamento das PAC reforçam a importância dos achados clínicos — retração torácica (subcostal) e aumento da FR — valorizando-os mais do que as anormalidades radiológicas para o diagnóstico da doença (1,2,4,5). O Consenso Britânico, por exemplo, também fornece a mesma orientação, mas acrescentou a hipertermia (febre persistente ou repetida > 38,5°C) e a distinção entre os sinais presentes em lactentes dos encontrados em crianças maiores (1). Em resumo, considera-se como PAC na infância o achado de sinais e sintomas clínicos compatíveis, sem necessariamente estarem associados a alterações radiológicas (1,4). A radiografia de tórax não é necessária para a confirmação da doença em pacientes que serão tratados ambulatorialmente (1,6). Ela pode ser solicitada em casos de dúvida diagnóstica e na avaliação da extensão do processo. Havendo sinais clínicos de gravidade, recomenda-se a avaliação radiológica da PAC. Afirma-se também que não é necessária a realização de radiografia de tórax de controle de cura para casos com boa evolução. A evolução clínica de casos de PAC tratados ambulatorialmente, nos quais o diagnóstico é realizado clinicamente, segundo critérios como idade, medida da FR (Quadro 1) e outros, não difere entre pacientes que foram submetidos ou não a exame radiológico para o diagnóstico (5,7).

Quadro 1 - Definição de valores de frequência respiratória elevada para o diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade.<sup>a</sup>

Idade	Valores elevados de FR (taquipneia), ciclos/min
< 2 meses	≥ 60
2-11 meses	≥ 50
1-5 anos	≥ 40

<sup>a</sup>Adaptado de Tavares (7).

A etiologia bacteriana das PAC nos países em desenvolvimento é mais comum que a viral. Os agentes mais encontrados estão descritos na Tabela 1 (7).

O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é o principal agente etiológico das PAC em crianças até 5 anos, inclusive nos casos complicados com derrame pleural. Em segundo lugar, destaca-se o *Haemophilus influenzae*. A infecção por *Staphylococcus aureus* deve ser considerada nos pacientes graves, desnutridos, com hospitalização prévia, com menos de 2 anos de idade, ou com lesões cutâneas que possam atuar como “porta de entrada”. Crianças com mais de 5 anos e ado-

lescentes podem ser acometidos por pneumonias atípicas, isto é, aquelas por *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*. Esses evoluem com um quadro clínico mais prolongado, dor de garganta no início do processo, tosse persistente, febre eventual e, às vezes, dores articulares e otalgia (8).

Tabela 1 - Etiologia das pneumonias adquiridas na comunidade em países em desenvolvimento.<sup>a</sup>

Idade	Agente etiológico
< 2 meses	Etiologia pouco conhecida <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Enterobactérias Estreptococos do grupo A e B <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> Vírus respiratórios Citomegalovírus
2 meses a 5 anos	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Vírus respiratórios <i>S. aureus</i> Enterobactérias
> 5 anos	<i>S. pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>

<sup>a</sup>Adaptado das referências 4,7 e 10.

Considerando-se a importância do pneumococo, estudos clínicos e bacteriológicos reforçam a indicação de antibióticos beta-lactâmicos, como penicilina e seus derivados, como medicamentos de primeira linha para o tratamento das PAC a nível ambulatorial (amoxicilina) e hospitalar (penicilina cristalina). Apesar de a elevada prevalência de resistência do pneumococo aos antibióticos beta-lactâmicos ter sido observada em diversos países, o mesmo não ocorre no Brasil. A resistência elevada do pneumococo à penicilina é rara em nosso meio e, do ponto de vista prático, não se observam diferenças significativas na evolução clínica ou na gravidade das infecções pulmonares causadas por cepas resistentes ou suscetíveis a penicilinas. A resistência ou a sensibilidade intermediária também não representa uma limitação ao uso das penicilinas porque corresponde a cepas da bactéria que necessitam de níveis séricos mais elevados do antibiótico, os quais já são normalmente obtidos com as doses usadas habitualmente para o tratamento (2).

Nos últimos anos, como será discutido mais adiante, com a modificação dos níveis de concentração inibitória mínima (CIM) utilizados para a definição de pneumococo sensível, de resistência intermediária e de elevada resistência, pode-se afirmar que não há resistência do pneumococo à penicilina e seus derivados no Brasil, tratando-se de PAC. Assim, as penicilinas e seus derivados continuam sendo os antibióticos de escolha (9).

## RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DOS ANTIBIÓTI-COS BETA-LACTÂMICOS

Os antibióticos beta-lactâmicos, penicilinas e cefalosporinas, por exemplo, caracterizam-se pela presença de um anel beta-lactâmico em sua estrutura, o que é fundamental para sua atividade antimicrobiana. A penicilina foi o primeiro antibiótico, descoberta em 1929 por Fleming, e até hoje é eficaz para o tratamento de várias infecções. A partir dela, as penicilinas semissintéticas, como a amoxicilina, foram produzidas. Agem inibindo a síntese da parede celular das bactérias em crescimento, causando sua lise osmótica. Especificamente, bloqueiam a reação de transpeptidação que ocorre fora da membrana celular, impedindo a união de cadeias que formam o mucopeptídeo da parede celular, através da ligação entre a penicilina e as enzimas (proteínas ligadoras de penicilina) que catalisam a reação. Portanto, a ação da penicilina e de seus derivados só se observa em bactérias em reprodução, formando parede celular, que morrem por lise osmótica pela entrada de água na célula sem sua parede celular normal. Dessa forma, a resistência dos pneumococos à penicilina deve-se a alterações na afinidade das proteínas ligadoras de penicilina ao antibiótico, decorrente de alterações cromossômicas da bactéria. Diferentemente de outras bactérias, ressalta-se que a resistência do pneumococo à penicilina não envolve a produção de enzimas beta-lactamases, que destroem o anel beta-lactâmico do antibiótico, inativando-o (3,10).

O grau de resistência de cada cepa de pneumococo pode ser medido pelo nível da CIM de penicilina capaz de inibir a ação do pneumococo. Até recentemente, cepas com CIM maior que 2 µg/mL eram consideradas com resistência elevada à penicilina; cepas com CIM de 0,12 a 1 µg/mL, com resistência intermediária; e aquelas com CIM abaixo de 0,06 µg/mL eram consideradas sensíveis. Posteriormente, observou-se que, mesmo com níveis de CIM compatíveis com elevada resistência, os pacientes com PAC apresentavam melhora clínica, o que gerou várias pesquisas que acabaram por contribuir para a modificação dos valores de CIM e, conseqüentemente, da classificação das cepas dos pneumococos, de acordo com o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (11), como pode ser observado no Quadro 2.

Quadro 2 - Classificação das cepas de pneumococo de acordo com a concentração inibitória mínima (CIM) da penicilina segundo os critérios do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) de 2007 (antigo) e 2008 (atual).<sup>a</sup>

Critérios do CLSI	CIM, µg/mL		
	Suscetível	Intermediário	Resistente
Antigo	≤ 0,06	0,12–1,00	≥ 2
Atual	≤ 2	4	> 8

<sup>a</sup>Adaptado de Wolkers et al. (11).

Os novos valores de CIM permitem afirmar que muitas cepas consideradas resistentes ou de resistência intermediária, através dos antigos valores de CIM (*in vitro*), hoje são consideradas muitas vezes como sensíveis, em concordância com os dados clínicos dos pacientes (*in vivo*).

A resistência do pneumococo à penicilina foi descrita pela primeira vez em 1967 na Austrália, no escarro de uma paciente portadora de imunodeficiência que fazia uso de muitos antibióticos (10). Novos casos foram surgindo ao longo do tempo, alcançando níveis elevados a partir da década de 90. Estudos feitos em países desenvolvidos mostram cada vez mais o aumento da resistência pneumocócica à penicilina, chegando a 50% de incidência de bactérias resistentes. Na China, observaram-se mudanças e adaptações do sorotipo 14, que se tornou mais virulento e resistente com o passar do tempo. A elevada resistência também ocorre nos EUA, com índices de resistência pneumocócica à penicilina que chegam a 33-36%. Na Espanha, entre 2002 e 2007, constatou-se um aumento da resistência bacteriana, mas sem crescimento na taxa de mortalidade em pacientes com PAC por pneumococo. Um estudo multicêntrico realizado na América do Sul foi elaborado para esclarecer se o uso de penicilina na rotina ainda era eficaz para o tratamento das PAC (9). Foram acompanhadas crianças internadas com PAC grave e tratadas inicialmente com penicilina. Houve falha terapêutica em 21% dos casos, sem evidências de associação entre a falha e a resistência bacteriana observada *in vitro*, assim como baixa letalidade. Esse mesmo grupo de trabalho publicou, em 2009, um estudo que mostrou que não houve isolamento de cepas com CIM maior que 4 µg/mL naqueles casos. Assim, concluiu-se que a penicilina era eficaz para o tratamento da PAC na América Latina (2).

Os novos pontos de corte de CIM para a classificação do grau de resistência antimicrobiana de cepas invasivas de pneumococo foram comparados aos valores antigos na cidade de Uberlândia (MG), a partir de 100 cepas (42 e 58 das cepas oriundas de amostras de sangue e de líquido pleural, respectivamente) de pacientes com PAC e idade ≤ 12 anos. Os resultados mostrados na Tabela 2 mostram que cepas consideradas de resistência plena e intermediária pelos antigos valores não são mais assim classificadas pelos valores atuais; predominam as cepas sensíveis, o que está de acordo com a boa evolução clínica dos casos (11,12).

Tabela 2 - Taxas de resistência à penicilina, segundo critérios do *Clinical and Laboratory Standards Institute* de 2007 e de 2008, em 100 cepas de pneumococo obtidas de crianças internadas com pneumonia (1999-2008).<sup>a</sup>

Resistência	Cepas, n	
	Critérios de 2007	Critérios de 2008
Intermediária	22	1
Plena	11	0
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>1</b>

<sup>a</sup>Adaptado de Wolkers et al. (11).

## PREVENÇÃO DA RESISTÊNCIA DO PNEUMOCOCO AOS ANTIMICROBIANOS

Em relação à prevenção da resistência do pneumococo aos beta-lactâmicos, a utilização criteriosa dos antimicrobianos tem evidente importância, evitando a seleção de cepas resistentes (11). O Quadro 3 assinala algumas medidas de prevenção.

Quadro 3 - Medidas preventivas de resistência antimicrobiana aos antibióticos.

- Evitar o uso indiscriminado de antibióticos
- Evitar o uso de antibióticos de largo espectro
- Padronização de condutas terapêuticas em pneumonias
- Mudança de práticas dos profissionais de saúde e da comunidade em relação aos antibióticos
- Vigilância epidemiológica

<sup>a</sup>Adaptado de Tavares (7).

A vacinação antipneumocócica trouxe muitas expectativas em relação ao controle da resistência do pneumococo aos antibióticos, pois a vacina conjugada 7-valente continha alguns dos sorotipos do pneumococo mais ligados à resistência antimicrobiana. No entanto, estudos posteriores mostraram que a realidade não é tão promissora. Apesar da redução dos casos de doença invasiva e não invasiva, como PAC e meningite, a utilização da vacina, associada ao uso indiscriminado de antibióticos, está levando

a alterações no perfil de sorotipos do pneumococo, agravando a questão da resistência. Um estudo recente nos EUA, onde a vacina antipneumocócica 7-valente é disponível desde o ano 2000, mostrou um grande declínio das infecções causadas pelos sorotipos contidos na vacina e um evidente aumento de outros sorotipos, como o 19A, associado a taxas crescentes de multiresistência. Aquele estudo alerta para o reconhecimento da realidade epidemiológica antes da implementação do uso da vacina 13-valente (13). Também na América Latina e no Caribe, onde o sorotipo 19A era raro, com taxas estáveis por mais de 20 anos, tal sorotipo já se apresenta com percentuais elevados, reforçando a importância do monitoramento dos sorotipos do pneumococo a fim de contribuir para a prevenção da resistência antimicrobiana (4). Do mesmo modo, na Austrália, a vacina 7-valente trouxe uma redução da doença pneumocócica, mas não das taxas de resistência (14).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até o presente momento, há elementos suficientes para consolidar o uso de penicilina no tratamento inicial e empírico de PAC na infância, pois os níveis de resistência plena são muito baixos, diferentemente do que ocorre em outros países. Além disso, já foi comprovado que a resistência *in vitro* não se traduz, necessariamente, em resistência *in vivo*. As medidas preventivas quanto à resistência antimicrobiana aos beta-lactâmicos devem ser reiteradas na infância.

## REFERÊNCIAS

1. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011, 66: ii1-ii23.
2. Stein R, Marostica PJ. Community acquired bacterial pneumonia. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7 a ed. Philadelphia, Elsevier, 2006, p. 441-52
3. Lopez FA, Campos Jr D. *Tratado de Pediatria- Sociedade Brasileira de Pediatria*. São Paulo, Manole, 2007 p. 1871-79
4. Castañeda E, Agudelo CI, de Antonio R, Rosselli D, Calderón C, Ortega- Barria E et al. *Streptococcus pneumoniae serotype 19A in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis, 1990-2010*. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:124
5. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson NB, Carter ER, Harrison C. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53(7):e25-76
6. Lotufo JPB, Lederman HM. *Radiologia de tórax para o pediatra- clinica de tórax para o radiologista*. S.I, 2009 p.75-87
7. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Pneumonia adquirida na comunidade na infância: diagnóstico e tratamento das complicações*. Diretrizes clínicas na saúde suplementar-AMB e ANSS. Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/pneumonia\\_adquirida\\_na\\_comunidade\\_na\\_infancia-diagnostico\\_e\\_tratamento\\_das\\_complicacoes.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/pneumonia_adquirida_na_comunidade_na_infancia-diagnostico_e_tratamento_das_complicacoes.pdf). Acesso em 20 de janeiro de 2013.
8. Carvalho CMN, Marques HHS. *Recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria para antibioticoterapia em crianças e adolescentes com pneumonia comunitária*. *Rev Panam Salud Public / Pan Am J Public Health* 2004; 15(6):380-7.
9. Cardoso MRA, Carvalho CMN, Ferrero F, Berezin EN, Ruvinsky R, Camargos PAM et al. and the CARIBE group. *Penicillin-resistant pneumococcus and risk of treatment failure in pneumonia*. *Arch. Dis. Child*. 2008; 93: 221-225
10. Tavares W. *Bactérias gram positivas. Problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos*. *Rev. Soc Bras Med Tropical* 2000, 33(3): 281-301
11. Wolkers PCB, Mantese OC, Paula A, Almeida VV, Aguiar PA, Alvares Jr P et al. *Novos pontos de corte de sensibilidade nas taxas de resistência antimicrobiana de cepas invasivas de pneumococo*. *JPed (Rio J)* 2009;85(5):421-425.
12. CDC. *Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for Streptococcus pneumoniae – United States, 2006-2007*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008; 57(50):1353-

5. Disponível em: [mmwrq@cdc.gov](mailto:mmwrq@cdc.gov). Acesso em : 20 de janeiro de 2013.
13. Sharma D, Baughman W, Holst A, Thomas S, Jackson D, Carvalho MG. et al- Pneumococcal carriage and invasive disease in children before introduction of the 13-valent conjugate vaccine: comparison with the era before 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(2):196. Doi 10.1097/INF.0b013e3182788fdd.
14. Oftadeh S, Gidding HF, Gilbert GL - Laboratory surveillance of invasive pneumococcal disease in New South Wales, Australia, before and after introduction of 7-valent conjugate vaccine: reduced disease, but not antibiotic resistance rates. *Epidemiol Infect.* 2012 Sep 25: -10. [Epub ahead of print]