

## PUNTO DE VISTA/PONTO DE VISTA

# O tratamento das infecções graves por *Pseudomonas aeruginosa*

## The treatment of severe infections by *Pseudomonas aeruginosa*

**Hélio Vasconcellos Lopes\***

\* Professor Titular da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC. Professor Assistente da UNIMES (Universidade Metropolitana de Santos). Membro do Comitê de Resistência a Antibacterianos da Associação Pan-Americana de Infectologia. Membro do Comitê de Antibióticos da Sociedade Brasileira de Infectologia.

Rev Panam Infectol 2009;11(3):74-76.

Conflicto de intereses: ninguno

Segundo dados do CDC e do NNIS,<sup>(1)</sup> *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) é a segunda causa de pneumonia adquirida em hospital (17%), terceira causa de infecção do trato urinário (7%), quarta causa de infecção do sítio cirúrgico (8%), sétimo patógeno isolado da corrente sanguínea (2%) e o quinto patógeno isolado de todos os locais (9%). Pa é o mais comum bacilo Gram-negativo multirresistente a drogas (MDR) causador de pneumonia em pacientes hospitalizados.

O sequenciamento genômico da Pa, que vai completar uma década, tem proporcionado inúmeras informações relativas à patogenicidade e também ao seu potencial para resistência. Pa produz diversas exotoxinas e enzimas responsáveis por sua proteção contra as defesas do hospedeiro. Possui, ainda, fatores de resistência a antibióticos, tanto cromossômicos como mediados por plasmídios, resultando em sérias dificuldades terapêuticas e frequentes insucessos.

São antibióticos potencialmente disponíveis para o tratamento de infecções graves por Pa: aminoglicosídeos, ticarcilina, piperacilina, aztreonam, ceftazidima, cefepima, imipeném e meropeném e as fluorquinolonas, especialmente ciprofloxacino e levofloxacino. E, claro, as polimixinas B e E.

O padrão brasileiro de sensibilidade da Pa aos antibióticos, documentado pela Rede Nacional de Monitoramento (RM) de Resistência Microbiana,<sup>(2)</sup> no período entre julho de 2006 e junho de 2008, mostra que a sensibilidade da Pa à gentamicina é de 47%, ao levofloxacino de 48%, ao ciprofloxacino e à ceftazidima de 53%, à cefepima de 54%, ao imipeném de 58%, à amicacina de 59%, ao meropeném de 62% e ao mais eficaz *in vitro*, piperacilina/tazobactam, de 74%. O número de cepas avaliadas variou entre 194 para levofloxacino e 559 para imipeném. A RM avaliou cepas isoladas de infecções primárias da corrente sanguínea em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI); estas cepas foram fornecidas por 114 hospitais e 27 laboratórios centrais de Saúde Pública brasileiros.

O raciocínio primário a que estas assustadoras percentagens de resistência leva é que se deveria “proteger” mais o paciente, “cercar” mais este perfil de resistência com a adoção de uso combinado de antibióticos, visando obter apenas a somatória de efeitos ou até

Recibido en 11/8/2009.

Aceptado para publicación en 2/09/2009.

o desejado sinergismo. Assim, o uso de antibióticos associados visaria minimizar a ocorrência/emergência de resistência. Este conceito, presente nas primeiras décadas da introdução da antibioticoterapia, vem sofrendo sérios reveses em publicações mais recentes, obviamente dificultando ainda mais ao clínico a adoção de conduta terapêutica nas infecções causadas por este patógeno.

Artigo de Lister e Wolter,<sup>(3)</sup> publicado em 2005, avaliou o uso da combinação levofloxacino + imipeném, *in vitro*: estes autores observaram que “esta associação pode se mostrar eficiente para prevenir a emergência de resistência entre cepas de Pa, mesmo quando subpopulações resistentes a ambos os antimicrobianos estavam presentes”. A justificativa é que os mecanismos moleculares responsáveis pelo desenvolvimento de resistência da Pa às fluoroquinolonas e ao imipeném, durante a terapia, não se superpõem.

Inversamente, artigo de Aarts e cols. em uma metanálise de 11 ensaios clínicos comparando monoterapia com combinação de antibióticos em pacientes com pneumonia associada à ventilação (VPA), onde Pa foi o agente etiológico em 13,8% dos casos, concluiu que as taxas de mortalidade e de insucesso terapêutico foram semelhantes.<sup>(4)</sup>

Polimixina E (colistina) e polimixina B. Das duas, colistina é a mais usada. Esta velha classe de antibióticos (descoberta entre 1947 e 1950) ressurgiu devido à ausência de antibióticos novos efetivos contra bacilos Gram-negativos MDR. O argumento para a eficácia das polimixinas está em seu mecanismo de ação: lesa a integridade da membrana citoplasmática, resultando em escape dos componentes intracelulares. Devido a este modo de ação, as polimixinas previnem a ocorrência de resistência cruzada com outros antimicrobianos e estão protegidas da rápida seleção de resistência. Casos esporádicos de Pa resistente à colistina têm sido reportados, inclusive em cepas de Pa produtoras de metalobeta-lactamases; nestas cepas, um trabalho<sup>(5)</sup> documentou resistência à colistina em 7 de 66 cepas (11%) e resistência de 89% a  $\geq 3$  classes (entre penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos e quinolonas), além da resistência ao imipeném.

### Novos antibióticos anti-*Pseudomonas*

Dentre os antibióticos em fase final de investigação ou já disponibilizados, destacam-se doripeném, biapeném, tomopeném, ceftobiprole e sitafloxacino.

**Doripeném.** A atividade *in vitro* de doripeném é duas a quatro vezes maior do que imipeném e meropeném.

A tendência para selecionar mutantes resistentes de Pa *in vitro* mostrou-se menor do que para os outros carbapenêmicos.<sup>(6)</sup>

**Biapeném.** Teve seu lançamento no Japão em 2002 e está em fase II de investigação clínica nos Estados Unidos. Na maioria dos ensaios, a atividade *in vitro* de biapeném foi similar à de imipeném. Alguns poucos trabalhos mostram superioridade *in vitro*, com base em menores concentrações inibitórias mínimas (CIM).<sup>(7)</sup>

**Tomopeném.** Ainda em fase de investigação, tomopeném tem mostrado excelente atividade *in vitro* contra Pa, incluindo-se as cepas mutantes produtoras dos habituais mecanismos de resistência: bomba de efluxo e beta-lactamase cromossômica AmpC.<sup>(8)</sup>

**Ceftobiprole.** Cefalosporina referida como sendo de 5ª geração, teve recentemente sua fase de investigação III concluída. Sua atividade contra Pa é considerada semelhante à da ceftazidima e da cefepima.

**Sitafloxacino.** Fluorquinolona ainda em fase de investigação clínica, mostra atividade contra Pa comparável com a de ciprofloxacino; conta a seu favor a presença de CIMS menores contra mutantes *gyrA* e *parcC* (determinantes de resistência às quinolonas) devido à maior afinidade com os sítios de ligação mutantes.<sup>(9)</sup>

Os autores de um dos trabalhos citados<sup>(7)</sup> colocam algumas questões relativas ao tratamento atual das infecções potencialmente graves causadas por Pa. Ei-las:

1. Os crescentes níveis de resistência deste microrganismo à maior parte das classes de antibióticos frequentemente levam à falha clínica.

2. A nova geração de antibióticos não sugere oferecer vantagens significativas sobre o tradicional arsenal de agentes antimicrobianos.

3. Para pacientes com cepas MDR, muito poucas opções clínicas existem, colistina aparecendo como uma alternativa viável.

4. Se combinações com colistina possam oferecer vantagem quando comparadas com monoterapia, isto ainda não está comprovado.

Com relação ao valor de terapia combinada, dizem esses autores: “terapia combinada de dois ativos agentes anti-*Pseudomonas* deve ser iniciada quando os padrões locais de resistência e os fatores de risco individuais do paciente sugerem a possibilidade de pneumonia por Pa”.

Portanto, as questões permanecem: não existe droga considerada “de escolha” para o tratamento das infecções por Pa, assim como não se tem definida a relação custo/benefício quando comparamos monoterapia com combinação de antimicrobianos.

## Referências

1. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report: data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdfm>.
2. Boletim Informativo da Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde – Rede RM. Ano III – Edição nº 1, de 10 de julho de 2009.
3. Lister P, Wolter D. Levofloxacin and imipenem combination prevents the emergence of resistance among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005;40:S105-14.
4. Aarts MA, Hancock JN, Heyland D et al. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2008;36:108-17.
5. Laupland K, Perkins MD, Church DL et al. Population based epidemiological study of infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the Calgary Health Region: importance of metallo-B-lactamase (MBL)-producing strains. *J Infect Dis* 2005;192:1606-12.
6. Sakyó S, Tomita H, Tanimoto K et al. Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antibiot* 2006;59:220-8.
7. El Solh AA, Alhajhusain A. Update on the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:229-238.
8. Koga T, Masuda N, Kabuta M et al. Potent *in vitro* activity of tomopenem (CS-023) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2849-54.
9. Kitamura A, Hoshino K, Kimura Y et al. Contribution of the C-8 substituent of DU-6859<sup>a</sup>, a new potent fluoroquinolone, to its activity against DNA gyrase mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1467-71.

### Correspondência:

**Dr. Hélio Vasconcellos Lopes**

Av. Brigadeiro Luís Antonio, 4.178

CEP 01402-002 - São Paulo - SP - Brasil.

e-mail: [hvl@uol.com.br](mailto:hvl@uol.com.br)