

Resistência do S. pneumoniae à penicilina G no Brasil: a ponta do iceberg

Penicillin susceptibility of Streptococcus pneumoniae in Brazil: the tip of the iceberg

Paulo A.M. Camargos*

O *S. pneumoniae* é um dos agentes bacterianos mais freqüentemente envolvidos nas otites, meningites e pneumonias, e é responsável por um terço dos cinco milhões de óbitos anuais por pneumonia nos países em desenvolvimento. Não bastasse o lugar de destaque que ocupa nas estatísticas de morbi-mortalidade, a crescente elevação da prevalência da resistência do *S. pneumoniae* à penicilina G e a outros antimicrobianos verificada em todo o mundo nos últimos 20 anos, constitui-se num complicador de inegável importância clínica. Trata-se, pois, de um microorganismo para o qual devemos direcionar especial atenção, seja na pesquisa científica, seja no exercício diário da clínica.

Desde os anos 60 e 70, quando foram publicados os primeiros relatos sobre o surgimento de cepas invasivas resistentes à penicilina G na Austrália e na África do Sul, a literatura vem acumulando informações referentes a inúmeros outros países. Na atualidade, sabe-se que as taxas de resistência intermediária e plena variam, juntas, de cerca de 2% na Alemanha¹ a quase 60% na Espanha². Nossa pesquisa bibliográfica identificou oito estudos realizados no Brasil, que reuniram cerca de 1.600 cepas, invasivas e colonizadoras, entre as quais a taxa de resistência intermediária e plena saltou de zero³, no início dos anos 80, a 20,0%, em 1998⁴. Auspiciosamente, a eles vieram se somar dois novos estudos, conduzidos nos municípios de São Paulo⁵ e Fortaleza⁶, este último publicado neste fascículo. A prevalência de colonização por *S. pneumoniae* entre crianças cearenses (55,0%) foi uma e meia vez superior àquela verificada entre as paulistas (34,8%), mas quanto à taxa de resistência à penicilina G, esta foi três vezes maior em Fortaleza (49,0%) que em São Paulo (15,6%). No entanto, surpreendentemente, a taxa de resistência à penicilina observada em Fortaleza (49,0%) foi três vezes superior à paulista (15,6%). Como, então, interpretar estes resultados?

Muito embora este conjunto de dez investigações encerre diferenças metodológicas, especialmente quanto à representatividade amostral, com evidentes repercussões na validade externa dos resultados, os números são por demais eloqüentes e, antes de tudo, revelam que estamos inegavelmente inseridos na era do pneumococo resistente à penicilina. As duas estratégias por eles adotadas, seja a caracterização de sorotipos colonizadores, seja dos invasivos, são válidas, necessárias e complementares.

São vários os aspectos metodológicos a considerar. Como corretamente pontuam Rey e colaboradores⁶, os estudos de colonização nasofaríngea oferecem-nos o perfil das cepas que circulam numa dada comunidade, e estas, não necessariamente, serão causadoras di-

retas das doenças invasivas. A recíproca também é verdadeira, e é por esta razão que, recorrendo novamente a estes autores, o citado trabalho tem limitações para a extrapolação dos seus resultados, por não ter incluído no seu desenho, isolados obtidos de sangue e derrame pleural, componente metodológico que ensejaria ilustrativas comparações. Pouco se conhece sobre a dinâmica da colonização nasofaríngea pelo *S. pneumoniae* e o significado do estado de portador e, ainda que ela seja detectada já nas primeiras semanas de vida e perdure durante a infância, estima-se que apenas 1% das crianças colonizadas desenvolverá doença invasiva⁷. Isso porque o caráter invasivo de um determinado sorotipo não depende de sua resistência à penicilina, mas da sua virulência e do estado imunológico do hospedeiro.

A taxa de resistência à penicilina G e a distribuição dos sorotipos que se obtém nos estudos com portadores, vale dizer, sorotipos colonizadores, nem sempre se equivalem àquelas verificadas nos estudos que incluíram apenas cepas invasivas. É provável que, se no mesmo período de tempo em que se realizou o estudo de Rey e colaboradores⁶, fossem analisadas concomitantemente uma população de pacientes com doença pneumocócica invasiva, a proporção de resistência não atingiria os 49,0% por eles verificado, pois, na América Latina percentual próximo (46,9%) tem sido repetidamente encontrado para cepas invasivas apenas no México, país que detém o maior índice de resistência no

***Veja artigo relacionado
na página 105***

* Professor Adjunto Doutor, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina e Chefe da Unidade de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais.

subcontinente⁴. Quanto à situação brasileira, estudo multicêntrico latino-americano de grande envergadura que logrou obter 1.203 isolados invasivos provenientes de várias cidades brasileiras, revelou que a taxa média de resistência – plena e intermediária – foi de 22,3% no período 1993-1999⁴. Aponta para direção semelhante a taxa de resistência verificada em dissertação de Mestrado orientada pelo autor deste Editorial, onde foi estudado o perfil de susceptibilidade de 280 cepas invasivas de *S. pneumoniae*, isoladas de pacientes residentes na Capital e interior do estado de Minas Gerais: entre 1997 e 2000, encontrou-se resistência menor (11,4%) que a média nacional, mas com tendência de aumento da resistência à penicilina G estatisticamente significativa no período⁸.

Estas discrepâncias em nada reduzem a relevância dos estudos sobre prevalência de colonização e resistência. Entretanto, ambos contêm um destacado enfoque laboratorial, e é por este motivo que se espera dos futuros estudos sobre este empolgante assunto, a indispensável inclusão do componente clínico, ingrediente que permitirá então a análise de associações geradoras, estas sim, de conhecimentos que balizarão as condutas clínicas, terapêuticas por um lado e até mesmo profiláticas, pois nortearão a composição de vacinas antipneumocócicas. A necessidade de estudos clínico-laboratoriais fica evidenciada, por exemplo, numa instigante constatação: apesar das taxas crescentes de resistência à penicilina G nos Estados Unidos⁹ (que podem atingir 40% na atualidade), houve redução de 84% nos casos de doença pneumocócica em crianças menores de cinco anos com drepanocitose, submetidas à profilaxia com esta mesma droga¹⁰.

Devido à extensão territorial, às heterogêneas densidades populacionais regionais e ainda ao número de habitantes no Brasil, é essencial a utilização e divulgação da informação disponível (na rede de laboratórios de saúde pública, por exemplo) e a implantação de um sistema de vigilância epidemiológica contínuo e específico que nos habilite a enfrentar problema de tal magnitude epidemiológica. Hemoculturas e testes de sensibilidade acessíveis (como o E-teste) deveriam ser incorporados na rotina do atendimento, não apenas das meningites, mas também das pneumonias. Assim, estaremos gerando informações cruciais tanto para a prescrição de regimes terapêuticos adequados, quanto para a formulação de vacinas que venham refletir o perfil dos sorotipos circulantes. A produção científica nacional sobre o assunto é ainda tímida, o que nos leva a conhecer o problema de forma parcial e pulverizada, analogamente ao *iceberg*, onde a parte imersa é cerca de

sete vezes mais alta que a emersa. Preparemo-nos com antecedência – e aqui reside importância do artigo de Rey e colaboradores⁶ – para o cenário mais grave, que seria conviver, no futuro, com elevadas taxas de resistência do *S. pneumoniae* à penicilina G e a outros antibióticos, condição que requererá antimicrobianos mais dispendiosos, num país que destina poucos recursos para o setor da saúde.

Referências bibliográficas

1. Reinert RR, Schlaeger JJ, Mechery V, Lütticken R. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections among children in Germany, 1992 to 1996. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:244-45.
2. Ramos JT, Saavedra J, Ruiz-Contreras J, Bravo J, Sanz F, Noriega AR. Invasive antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children in Madrid. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:252-55.
3. Teixeira LM. Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Microbiol* 1988;19:93-99.
4. Di Fabio JL, Castañeda E, Agudelo CI, de la Hoz F, Hortal M, Camou T, et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigía Group, 1993 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:959-67.
5. Ferreira LLM, Carvalho ES, Berezin EN, Brandileone MC. Colonização e resistência antimicrobiana de *S. pneumoniae* em rinfaringite aguda. *J Pediatr (Rio J)* 2001;77:227-34.
6. Rey LC, Wolf B, Moreira JLB, Verhoef J, Farhat CK. *S. pneumoniae* isolados da nasofaringe de crianças saudáveis e com pneumonia: taxa de colonização e susceptibilidade aos antimicrobianos. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78:105-12.
7. Greenwood B. The epidemiology of pneumococcal infection in children in developing world. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci* 1999;354:777-85.
8. Bedran MBM. Espectro de sensibilidade do *Streptococcus pneumoniae* aos antimicrobianos em dois laboratórios de referência [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2001.p.71.
9. Doern GV, Pfaller MA, Kugler K, Freeman J, Jones RN. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America 1997. Results from the Sentry Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 1998;27:764-70.
10. Overturf GD. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000;106:367-76.